

**FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Abdelhad JOUAHRI

Né le 15 avril 1938 à FES (Maroc)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TESTICULE FEMINISANT

A propos de deux cas familiaux

Président : M. LE LORIER, Professeur Agrégé

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Abdelhad JOUAHRI

Né le 15 avril 1938 à FES (Maroc)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TESTICULE FEMINISANT

A propos de deux cas familiaux

Président : M. LE LORIER, Professeur Agrégé

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A mon Père et à ma Mère,

avec toute mon affection

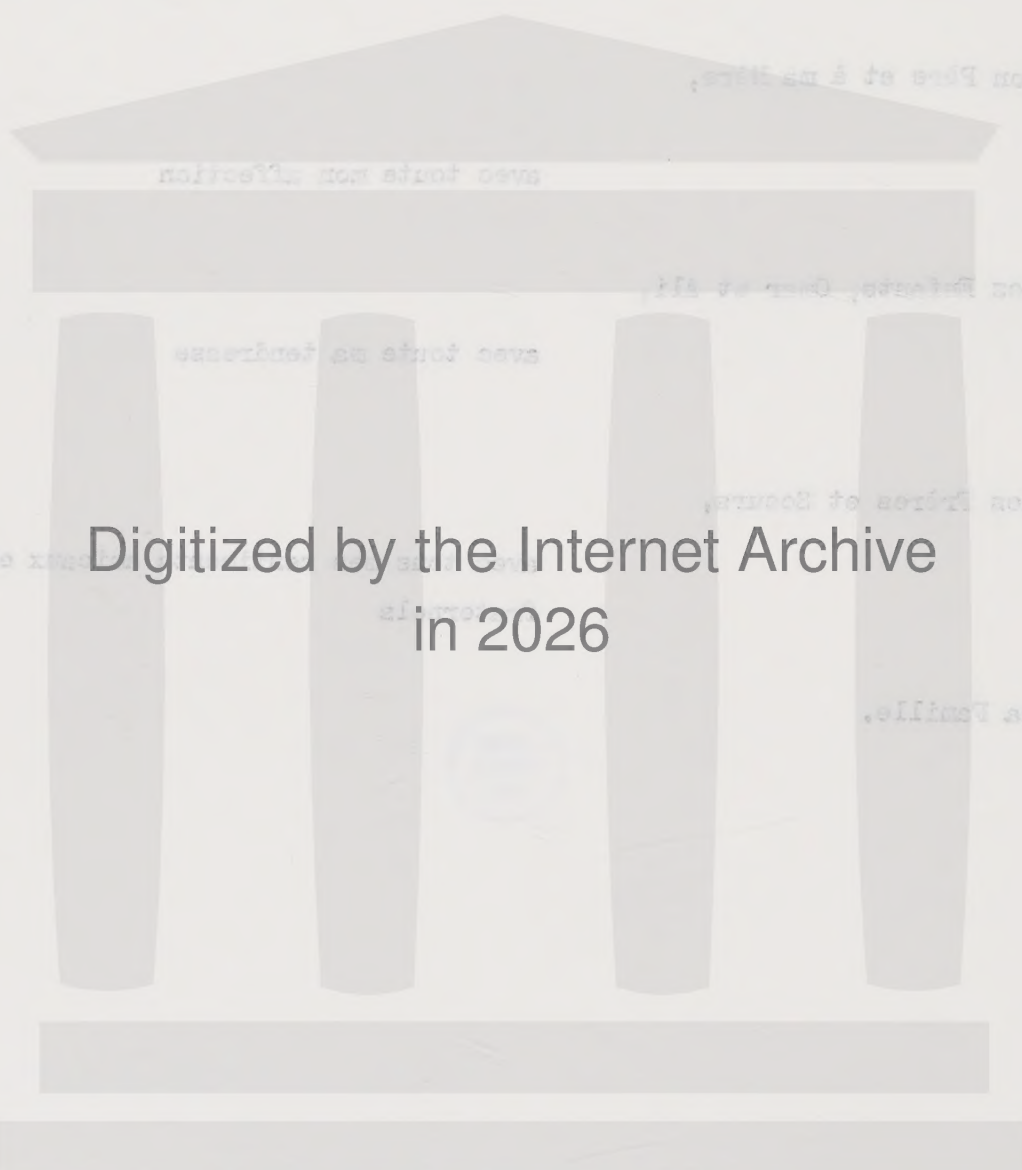
A mes Enfants, Omar et Ali,

avec toute ma tendresse

A mes Frères et Soeurs,

avec tous mes sentiments amicaux et
fraternels

A ma Famille.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556004_0028

A tous mes Amis, et en particulier :

- à mon Ami le Docteur Ali DIOURI,
en signe de notre amitié
- à mon Ami le Docteur Fouad BENJELLONN,
pour son amitié et sa bonté
- à mon Ami le Docteur Jean BAUDET

en témoignage de notre Amitié
et de l'aide qu'il m'a apportée
dans les travaux de cette thèse.

Avec l'espoir de le voir souvent
parmi nous au Maroc.

A Mon Maître, Monsieur le Professeur LE LORIER

qui m'a fait l'honneur de présider
cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage respectueux
de ma gratitude et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur CORDIER

Chef de Service à l'Hôpital International de l'Université de PARIS

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
et qui m'a apporté soutien, attention
et patience.

A Monsieur le Docteur LE LOC'H,

Chef de Service à l'Hôpital Leopold BELLAN

pour son enseignement, sa compréhension
et sa sollicitude.

Ainsi qu'à ses Assistants :

Messieurs les Docteurs DE LUZ et GIRAUD.

A Monsieur le Docteur SOMIA,

Médecin-Chef de l'Hôpital Franco-Musulman de Bobigny

qui n'a cessé de m'aider aux périodes
les plus difficiles de mes études.

A mon Maître, Monsieur le Professeur PEQUIGNOT

et à ses Assistants, Messieurs les Professeurs Agrégés PORTOS et GUERRE

avec toute ma reconnaissance pour leur
enseignement.

A tous mes Amis et Collègues Maîtres d'Internat et Surveillants
du Lycée Marcel Roby de Saint-Germain-en-Laye et du Lycée mixte
d'Etat d'Enghien-les-Bains,

avec qui, pendant 5 ans, nous avons
partagé les joies et les peines de
mener de front travail salarié et
études.

A Monsieur Karim LAMRANI,

Directeur Général de l'Office Chérifien des Phosphates

pour son aide et sa sollicitude.

PLAN DE LA THESE

I - HISTORIQUE

II - DEFINITION

III - FREQUENCE

IV - ETUDE DU TESTICULE FEMINISANT

1 - Clinique

2 - Diagnostic positif

3 - Diagnostic différentiel

4 - Anatomie pathologique

5 - Etude biologique

6 - Etude génétique

7 - Etude pathogénique

8 - Traitement

V - NOS DEUX OBSERVATIONS

VI - COMMENTAIRES

VII - CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE.

HISTORIQUE

Le premier cas de testicule féminisant semble avoir été rapporté en 1817, par STEGLENNER. En effet STEGLENNER découvre à l'occasion de l'autopsie d'une jeune fille de phénotype féminin, morte de tuberculose, une absence d'ovaires et d'utérus, de pilosité pubienne, mais les organes génitaux externes sont normaux et surtout STEGLENNER découvre la présence de 2 testicules.

Il y eut par la suite, une longue période pendant laquelle l'affection tombe dans l'oubli en dépit des observations de FIEUX (1871), LEOPOLD (1875), POLAILLON (1891), DELAGENIERE (1899).

En 1940 SCHILLER isole le syndrome du cadre des pseudohermaphrodismes mâles.

En 1948 GOLDBERG et MAXWELL rapportent "un cas inhabituel de pseudo-hermaphrodisme masculin", faisant état de 7 cas antérieurement publiés. WACHSTEIN et SCORZA en 1951 complètent l'étude en retrouvant 20 cas identiques dans la littérature.

En 1953, à l'occasion de 2 observations personnelles, MORRIS collige 81 cas publiés dans la littérature internationale de 1817 à 1953 et fait un mémoire très complet auquel se réfèrent depuis tous les auteurs.

MORRIS crée le terme de "féminisation testiculaire", évoquant le développement des seins et l'oestrogénisation de l'épithélium vaginal grâce aux testicules, tandis qu'en dépit d'eux s'est réalisé l'aspect féminin normal des organes génitaux externes.

La traduction française a donné "testicules féminisant" mais en fait il s'agit, selon le terme de KLOTZ, de "testicules non virilisants". Le terme

de "hairless woman with tests" est de LAWSON WILKINS qui émet en 1957 une hypothèse pathogénique dont les recherches récentes montrent l'exactitude.

En 1963 dans une nouvelle revue de la littérature, MORRIS relève 99 autres cas.

Parallèlement à cette étude anatomo-clinique, se poursuit une étude biochimique et physiopathologique tentant d'élucider le problème de la sécrétion testiculaire et celui de la réceptivité tissulaire aux androgènes.

L'approche de l'étude de la fonction androgénique des sujets atteints de testicule féminisants a bénéficié des méthodes de détermination de la testostérone plasmatique selon les techniques de FINKELSTEIN (1961), RIONDEL (1963) DRAY (1965).

L'incubation des testicules féminisants prélevés chirurgicalement a permis aux équipes de GRIFFITHS, SHAMA, SOUTHER, NEHER, PION, FRENCH, KASE, DAVID, MORRIS, de mieux étudier le mécanisme de la synthèse hormonale dans le testicule féminisant.

Depuis DRAY et SOUTHER les recherches de physiopathogénie de l'affection s'orientent vers les études du métabolisme périphérique de la testostérone, qui en France, bénéficient des grands travaux de MAUVAIS JARVIS, BERCOVICI, GAUTHIER et ALBEAUX-FERNET.

Par ailleurs des possibilités nouvelles ont permis une meilleure connaissance du syndrome. L'étude du testicule féminisant a bénéficié des travaux de cytogénétique :

- analyse cellulaire des frottis de l'épithélium buccal (MOORE et BARR, 1955)
- analyse des excroissances nucléaires des polynucléaires (drim sticks ou baguettes de tambour, DAVIDSON et SMITH, 1954)
- étude du caryotype (TITO et LEVAN, 1956)
- étude du corpuscule chromatinien sur des fibroblastes cultivés "in vitro" (M. GAUTHIER, 1961).

On ne peut conclure ce bref historique sans souligner tout l'apport du service GILBERT DREYFUS à l'étude de la question, particulièrement par la thèse de J.P. GHENASSIA (1966) qui a relevé 20 cas nouveaux dans la littérature à propos de 5 observations personnelles, et des travaux de MAUVAIS-JARVIS et Coll. sur la testostérone et la nature du récepteur androgénique.

DEFINITION

Le "TESTICULE FEMINISANT" (MORRIS) ou syndrome de "féminisation totale du testicule" (KESSLER), ou "pseudo-hermaphrodisme mâle avec féminisation complète" (BOTELLA LLUSIA) constitue une entité clinique bien définie. C'est une forme particulière de pseudo-hermaphrodisme mâle ou androgynoïde, caractérisée par la coexistence :

- d'un sexe génétique masculin, le caryotype est celui d'un homme normal, 46 XY.
- d'un sexe gonadique mâle et
- d'une morphologie parfaitement féminine :
silhouette, traits, seins, organes génitaux externes sont féminins sans ambiguïté. Dans un tiers des cas la pilosité axillo-pubienne manque totalement (femme sans poils). Le vagin est court, en cul-de-sac et il n'y a ni col ni utérus. Les gonades, en position abdominale ou situées dans le canal inguinal ou en position labiale sont des testicules.

FREQUENCE

C'est une maladie rare, l'incidence varie de un cas sur 20.000 naissances selon PRADER (1957), à un cas pour 130 000 naissances selon R.R. RACE et RUTH-SANGER et Coll., mais c'est une maladie héréditaire d'où l'intérêt de l'enquête génétique qui peut faire découvrir des cas passés inaperçus jusque là.

Donc la fréquence de ce syndrome n'est pas négligeable. Le syndrome du TESTICULE FEMINISANT représenterait 15 à 20% des états intersexués, les dysgénésies gonadiques mises à part (NETTER et Coll.) et à peu près le 1/3 des cas de pseudo-hermaphrodisme mâle (proportion donnée par WILKINS).

ETUDE DU TESTITULE FEMINISANT

1 - CLINIQUE

Les circonstances de découverte et les tableaux cliniques sont variables, en raison de l'âge, de la situation des gonades, la présence ou l'absence d'un vagin fonctionnel. Nous distinguerons le tableau clinique après et avant la puberté.

APRES LA PUBERTE

Les motifs de consultation peuvent être :

- le plus souvent une aménorrhée primaire chez une jeune fille dont la puberté apparue à l'âge habituel a été normale.
- L'existence d'une hernie inguinale uni ou bilatérale
- des rapports sexuels douloureux ou impossibles
- ou malgré des rapports sexuels normaux et satisfaisants, il existe une stérilité.

Le tableau clinique :

L'aspect somatique est celui d'une femme adulte normale. Le morphotype est du type féminin. Deux anomalies peuvent cependant être notées :

1.- L'une est fondamentale, constante et de grande valeur diagnostique : l'absence ou la discrétion de la pilosité axillo-pubienne. La pilosité axillaire est peu fournie. Cependant dans 15% des cas la pilosité pubienne est manifeste, presque normale, "femmes avec testicules et poils" et non "hairless woman with tests" et dans 40% des cas, la pilosité pubienne est seulement raréfiée.

2.- L'autre est moins caractéristique : les seins sont normaux, bien développés, mais le mamelon reste atrésique, et les aréoles peu pigmentées (seins galactophoriques). Les organes génitaux externes sont de type féminin. Parfois la vulve est normale, bien conformée et le vagin profond de 6 à 10 cm, permet les rapports sexuels. Plus souvent la vulve conserve un aspect infantile pré-pubertaire. Les petites lèvres sont atrésiques. La cavité vaginale n'est qu'ébauchée, réduite à un petit récessus en arrière de la membrane hyménéale. Parfois on note une discrète hypertrophie clitoridienne. Mais jamais l'aspect extérieur des organes génitaux ne prête à discussion. Les organes génitaux internes sont de type mâle. Les gonades sont des testicules morphologiquement normaux, souvent bien développés. Ils sont situés tantôt dans l'abdomen contre la paroi abdominale tantôt dans le canal inguinal, plus rarement dans les grandes lèvres. Il n'existe jamais de col utérin. Les dérivés mullériens, utérus, trompes, sont presque toujours absents. Ils peuvent être rudimentaires ou atrophiés, mais en tous cas ne sont jamais décelables cliniquement ni par le T.V. ni par le toucher rectal. Le psychisme est indiscutablement celui d'une femme. Les goûts sont féminins. La libido est celle d'une femme.

AVANT LA PUBERTÉ

La petite fille porteuse de testicules féminisants est cliniquement indécélable, à moins qu'elle n'ait une hernie inguinale uni ou bilatérale. Cette hernie a comme les autres ses risques d'étranglement. C'est une bonne règle clinique que la perception de masses arrondies et élastiques dans les régions inguinales ou dans les plis labiaux doive commander, dès ce moment, l'étude du sexe chromatinien. Ce qui revient à faire un simple frottis buccal que l'on peut envoyer à un laboratoire de cytogénétique. Mais le plus souvent ce sont l'intervention et la biopsie des gonades qui feront le diagnostic. Rarement c'est chez un nourrisson du sexe féminin qu'on découvrira un testicule lors d'une intervention pour hernie inguinale étranglée.

2 - LE DIAGNOSTIC POSITIF

Est habituellement simple chez une jeune fille ou chez une jeune femme consultant pour une aménorrhée primaire, une stérilité ou l'impossibilité d'avoir des rapports sexuels normaux et le syndrome de testicule féminisant sera évoqué devant une triade comportant :

- absence congénitale de vagin ou absence de col utérin
- pilosité axillo-pubienne rare ou inexistante
- tuméfactions inguinales ou labiales

On confirmera le diagnostic par :

- l'interrogatoire
- la détermination du sexe génétique
- les dosages hormonaux de base
- la coelioscopie ou la laparotomie
- biopsie et examen biologique des gonades.

Étudions successivement chacun de ces éléments :

A - L'étude des antécédents

Le syndrome de testicule féminisant est une affection familiale et héréditaire.

Fréquemment une anomalie du même genre est retrouvée chez plusieurs membres de la même famille, TOUJOURS DANS LA LIGNEE MATERNELLE. Toutes les statistiques des auteurs sont concordantes sur ce point.

L'affection frappe le plus souvent 2 soeurs, parfois 3 soeurs. Au total l'interrogation apportera la preuve d'une anomalie sexuelle familiale une fois sur trois.

B - La détermination du sexe génétique

repose sur deux examens; la détermination du sexe chromatinien et la détermination du sexe chromosomique.

a) La détermination du sexe chromatinien a une valeur d'indication

Technique : raclage de la région postérieure de la muqueuse buccale avec une spatule en verre poli. Le prélèvement est étalé sur une lame enduite de sérum glycérimé. La préparation est fixée dans un mélange d'alcool éthylique et d'éther. Elle est ensuite colorée au crésyl violet, puis examen à l'immersion dans une goutte d'huile de cèdre.

Principe : suivant l'hypothèse de MARY, Lyon chez un sujet féminin normal, il existe dans la cellule somatique (sur frottis buccal) un corpuscule chromatinien contre la face interne de la membrane nucléaire, dit corpuscule de BARR, correspondant à "l'X dormant". On dit que le sujet est "chromatine positive". Dans le testicule féminisant, le sujet est "chromatine négative", le sexe chromatinien est négatif. On confirme le diagnostic par la détermination du sexe chromosomique.

b) Le sexe chromosomique confirme le sexe chromatinien et montre un caryotype masculin normal 46 XY. On utilise actuellement une micro-méthode en mettant en culture 4 à 6 gouttes de sang circulant.

C - Les dosages hormonaux de base

Ils sont normaux pour une personne adulte. C'est-à-dire que l'on ne constate souvent aucune anomalie marquante des différents taux hormonaux.

a) Le taux des oestrogènes s'échelonne habituellement de 10 ou 15 µg par 24 heures, chiffre moyen pour une femme. Mais dans l'ensemble cependant le taux des oestrogènes paraît un peu faible pour une femme et un peu élevé pour un

hommes. Les frottis vaginaux confirment les dosages et montrent qu'il y a une indiscutable, mais plus ou moins forte imprégnation oestrogénique.

b) Le taux des 17-céto-stéroïdes neutres totaux urinaires est le plus souvent de l'ordre de 10 à 15 mg par 24 heures, soit un peu élevé pour une femme et normal pour un homme. Cependant on a rapporté des taux moins élevés, de l'ordre de 7 mg/24 heures, ou au contraire des taux plus élevés, de l'ordre de 20 à 25 mg/24 heures. Il est à noter que la chromatographie des 17 Céto-stéroïdes neutres urinaires montre dans la majorité des cas, la prédominance des fractions IV et V (Androstérone et étiocholanolone) d'ordre surtout gonadi-que, comme chez un homme normal.

c) Le taux des F.S.H. est souvent normal compris entre 5 unités souris et 25 U.S. Il peut être un peu élevé compris entre 25 et 50 U.S.

d) Le taux de prégnandioli, rarement dosé est bas dans la plupart des cas, mais il n'est pas toujours effondré.

e) Le taux de D.H.A. (Déhydro-épiandrostérone) paraît normal.

D - La coelioscopie, la laparotomie, la biopsie et l'examen histologique des gonades

Précisent qu'il s'agit bien de testicules.

E - Il n'y a jamais de malformation des voies urinaires

Contrairement à d'autres cas de malformations du tractus génital féminin. Les urographies intraveineuses sont normales.

AU TOTAL, la sémiologie et le caractère héréditaire de la féminisation testicu-laire, dans sa forme complète, sautant aux yeux tant l'aspect de ces femmes est typique avec des seins normaux, l'absence de toute pilosité sexuelle, alors qu'elles sont aménorrhéiques primaires et tant est caractéristique, parfois, leur arbre généalogique.

L'ensemble de ces éléments ou l'un d'eux doit faire penser au diagnostic de TESTICULE FEMINISANT qui sera confirmé par 4 examens complémentaires :

- détermination du sexe génétique
- dosages hormonaux
- coelioscopie
- laparotomie et ensuite biopsie ou histologie des gonades.

3 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Dans l'enfance on élimine: UN PSEUDO-HERMAPHRODISME féminin, car caractérisé par :

- un sexe chromatinien et un sexe chromosomique féminin
- des organes génitaux externes malformés
- des organes génitaux internes féminins.

- Plus tard, on peut être amené à discuter : UN HERMAPHRODISME VRAI, mais le sujet possède par définition des gonades des deux sexes ou un ovo-testis (présence simultanée de tissu testiculaire et ovarien, ce dernier avec des follicules primordiaux).

- En fait le seul diagnostic différentiel, le véritable problème se pose avec : " LE SYNDROME DE ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER" :

10 fois plus fréquent, et caractérisé par :

- des cornes utérines non canaliculées
- et une aplasie vaginale.

Le syndrome représente d'après HAUSER 25% des aménorrhées primaires. La difficulté de diagnostic découle du fait que 15% des testicules féminisants (HAUSER) ont des poils. Or dans le syndrome de ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER, les seins sont normaux ainsi que la pilosité axillo-pubienne, mais;

- la chromatine sexuelle est féminine
- les ovaires sont normaux à la laparotomie, qui en plus montre les malformations typiques (cornes utérines non canaliculées, aplasie vaginale)

- Signalons le "syndrome FEMINISANT FAMILIAL" décrit par BARIETT en 1968

chez des sujets de morphologie féminine à pilosité normale mais sans développement mammaire, à chromatine sexuelle buccale négative et caryotype 46 XY, faisant partie de générations différentes dans une même généalogie. Mais, à vrai dire, aucune confusion ne saurait être possible avec le testicule féminisant car outre l'apparence de ces formes, leur appareil mullérien est normal.

EN CONCLUSION, le syndrome du TESTICULE FEMINISANT dans sa forme habituelle ne peut se confondre avec aucun autre et la seule difficulté pratique concerne les 15% des testicules féminisants qui ont des poils, car alors se posera le problème de diagnostic différentiel avec le SYNDROME DE ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER.

4 - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Aspect macroscopique :

Les données macroscopiques sont connues grâce à la laparotomie et à la coelioscopie.

A - Les testicules

- Leur siège : est variable mais on note une large prédominance de la position inguinale (50 à 55% des cas). La position abdominale est retrouvée dans 35% des cas, soit au contact des orifices profonds des canaux inguinaux, soit au niveau de la fossette ovarienne toujours abordés par leur pôle supérieur par des vaisseaux soulevant un repli péritonéal; bien moins fréquemment enfin (10 à 15% des cas) les testicules se trouvent dans les grandes lèvres formant une tuméfaction visible et palpable.

- Leur morphologie : Les gonades se présentent très habituellement sous l'aspect, la taille et la consistance évoquant des testicules normaux. De 4 à 5 cm de large, elles sont revêtues d'une albuginée blanche, elles sont nacrées, lisses et sont contenues dans une vaginale. Leur consistance est ferme et rénitente. Elles sont vascularisées par 2 pédicules supérieurs et inférieurs.

Cependant il faut souligner quelques rares exceptions comme par exemple l'aspect nodulaire et végétant (cas III de MORRIS) ou l'aspect d'une formation tumorale blanchâtre (NEUBECKER HAUSER).

B - Les dérivés wolffiens

Qui sont habituellement développés chez l'homme normal sont ici fort

rares, décrits seulement dans quelques observations. On trouve des ébauches de canaux déférents et quelques tubes épидидymaires; la prostate est absente. Par contre l'on note la fréquence de kystes séreux de volume variable.

C - L'absence d'ovaires et de tractus génital féminin

- Il n'y a pas d'ovaires
- Il n'existe pas d'utérus

Cependant dans la littérature on retrouve quelques cas où il existe des résidus müllériens.

- petites trompes avec franges bien développées (NETTER)
- condensation de tissu fibro-musculaire évoquant un myomètre mais sans endomètre, ni cavité (ZUSPAN, MORRIS, KENDALL, BARBER, GOLDBERG).

Cependant un élément anatonique essentiel doit être exigé, l'ABSENCE DE COL ET DE CORPS UTERIN.

Histologie

- Il existe des follicules pileux, ce qui est important à préciser, puisque généralement la pilosité est absente ou faible.
- Dans la majorité des cas, le testicule est entouré d'une albuginée épaisse faite de faisceaux conjonctifs.
- Les tubes séminifères ont une lumière centrale réduite, souvent absente et on note fréquemment des adénomes tubulaires qui sont des tumeurs bénignes, bien cerclées par une enveloppe conjonctive et facilement énucléées du reste de la glande.
- Dans le tissu interstitiel le conjonctif interstitiel est abondant ou rare.
- Les cellules de LEYDIG par leur nombre et leur hyperplasie arrivent à former parfois des véritables adénomes leydigiens, mais qui restent de découverte microscopique; ce sont des cellules sécrétantes.

- Dans le tissu interstitiel est notée dans certains cas (MORRIS HAUSER) l'existence d'un stroma fibreux évoquant le tissu ovarien, mais sans dérivés folliculaires. Ces plages de tissu pseudo-ovarien sont particulières au testicule féminisant et ne sont jamais retrouvées dans la cryptorchidie banale.

L'étude en microscopie électronique particulièrement l'étude récente (Juin 1969) faite par PEREZ PALACIOS et Coll. est venue confirmer et enrichir les données fournies par la microscopie optique :

- Les cellules interstitielles sont en hyperplasie marquée contenant tous les éléments organiques considérés nécessaires à la production des hormones stéroïdes, typiques du fonctionnement normal de ces cellules.

- Les tubes séminifères sont différents de ceux d'un adulte par l'arrêt de la spermatogénèse au stade de gonies. Ces cellules germinales et les cellules de Sertoli les remplissent entièrement.

- Les cellules de Sertoli ont des degrés de différenciation variables. Le plus souvent elles contiennent seulement de courts profils de réticulum endoplasmique "lisses" ou "rough". Elles ressemblent de près à celles du testicule foetal. Dans les éléments germinaux il n'a été vu aucun signe de différenciation, corps de Golgi, grains proacrosomiques, accumulation de mitochondries, caractéristiques de la différenciation vers le spermatozoïde mûr.

Les cellules interstitielles les cellules de Sertoli, les spermatogonies ressemblent de près à leurs homologues dans le testicule normal mais sans l'organisation d'un testicule adulte bien développé.

Les ressemblances avec le testicule foetal ne sont que superficielles, car le grand nombre de gonies, observés dans ce cas, n'est pas retrouvé dans celui-ci. De plus, ni le testicule adulte normal, ni le testicule foetal ne présentent de cellules interstitielles aussi anormalement hyperplasiques.

Les gonades d'un testicule féminisant par certains traits (absence de lignée sexuelle, fibrose péri-tubulaire, abondance de cellules de Leydig) ressemblent

bien plus à ceux d'un testicule ectopique d'un garçon immédiatement avant la puberté.

TESTICULES PREPUBERES de syndrome de féminisation testiculaire

Les observations en sont rares. L'aspect est pratiquement identique à celui noté chez le garçon en phase prépubertaire. Cet aspect normal du testicule prépubère permet de supposer que les modifications constatées chez l'adulte sont la conséquence d'une anomalie pubertaire, où l'excès de la sécrétion d'oestrogènes et l'absence d'effet androgène entraînent au niveau du tube séminifère sclérose et aplasie germinale (HAUSER).

POTENTIALITE MALIGNNE de la gonade dans le testicule féminisant

- On note la relative fréquence des adénomes tubulaires.

- Le risque de dégénérescence maligne n'est pas négligeable mais diversement apprécié; il varie entre 5 et 22% selon les auteurs. Le problème de la dégénérescence du testicule féminisant entre dans le cadre beaucoup plus large des tumeurs malignes des testicules ectopiques. Ces dernières semblent relativement plus fréquentes que les tumeurs apparaissant sur testicule intra-scrotal.

Pour expliquer cette fréquence PATEL l'attribue plus à l'anomalie de structure histologique du testicule ectopique qu'à l'anomalie de position, TAYLOR, BARBER, JACOBSON sur 19 cas de testicule féminisant, ont relevé 2 cas de tumeurs malignes de la gonade.

- un cas de séminome avec des éléments de tétartodarcinomatose

- l'autre cas est un carcinome embryonnaire

Ces 2 tumeurs et les 7 cas de tumeurs malignes rapportées par MORRIS sont des testicules dysgénésiques intra-abdominaux. Aucun cas des tumeurs malignes de testicule féminisant n'est retrouvé en position inguinale ou labiale.

Il existe chez les malades porteurs de testicule immature un risque de développement malin de leurs cellules germinales, ce qui est en faveur de l'ablation des gonades de ces malades une fois les caractères sexuels secondaires développés. La notion d'âge est importante à retenir car les risques sont à peu près nuls avant la puberté, mais sont plus sérieux ensuite. Ces 2 dernières remarques pèseront sur la conduite thérapeutique, nous y reviendrons dans le chapitre qui y sera consacré.

5 - ETUDE BIOLOGIQUE

- La courbe thermique est monophasique
- Les frottis vaginaux donnent un chiffre de 30 à 40% de cellules kératinisées et ne subissent pas de modifications cycliques.

Résultats de l'exploration hormonale

- Les chiffres d'élimination des oestrogènes sont de 10 à 15 micro/g c'est-à-dire normaux pour un homme.
- les I7 C.S. sont variables, généralement ceux d'un homme normal, en moyenne de 10 à 15 mg/24h mais chiffres forts pour une femme.
- Le prégnandiol est à 2 mg/24h
- Le taux du F.S.H. est dans 50% des cas normal, dans 50% des cas un peu élevé, mais toujours inférieur à 80 U.S.

Les épreuves dynamiques

- 1.- Le test de THORN (stimulation par l'A.C.T.H. provoque :
 - une élévation normale et modérée des I7 C.S. urinaires
 - ne modifie pas l'oestrogenurie
- 2.- Le freinage cortico-surrénal par la Dexaméthasone (MTT) donne les mêmes résultats que chez l'homme normal avec un taux de I7 C.S. réduit du 1/3 de sa valeur initiale.
- 3.- La gonadotrophine chorionique sous freinage par la D.M.T. :
 - augmente et parfois double le chiffre des I7 C.S. déjà réduits au 1/3 de la valeur initiale
 - augmente celui des oestrogènes urinaires
 - ne modifie pas la prégnandiolurie

Reprenons un à un tous ces éléments

1.- L'ablation des testicules provoque une augmentation des F.S.H.

Cette élévation en dehors de tout traitement substitutif implique la suppression d'un régulateur de l'activité hypophysaire et prouve que les testicules étaient les seules gonades fonctionnelles.

2.- Les testicules sécrètent des oestrogènes

La castration provoque une chute spectaculaire pour ne pas dire une disparition du taux des oestrogènes urinaires. Cette chute du taux des oestrogènes est confirmée par l'étude des frottis vaginaux qui, après castration, deviennent atrophiques avec apparition de cellules basales externes. Cet abaissement semble porter sur les 3 oestrogènes habituellement étudiés : oestrone, oestriol, oestradiol.

Cette chute des oestrogènes après castration jointe aux résultats des épreuves dynamiques : doublement du taux des oestrogènes après freination de la cortico-surrénale par la D.M.T. et injection de gonadotrophines chorioniques, prouvent bien que les oestrogènes sont sécrétés par les testicules, responsables de l'oestrogénisation vaginale et non par les surrénales.

3.- Les testicules produisent-ils des 17 C.S. ?

Le fractionnement chromatographique des 17 C.S. montre :

-- une augmentation des fractions IV-V, c'est-à-dire Androstérone (A) et Etiocholanolone (E) dont on admet l'origine gonadique. Le rapport $\frac{A}{E}$ est élevé, proche des valeurs trouvées chez l'homme, soit 0,90 et au-dessus souvent entre 1 et 2.

-- De même on note, en dehors de quelques rares exceptions, une augmentation de la D.H.A. 0,2 à 1 mg/24h.

La castration entraîne :

-- une chute nette des 17 C.S. du 1/3

-- une chute de l'androstérone, androgène plus actif que l'étiocholanolone

Il s'ensuit que le rapport $\frac{A}{E}$ diminue pour atteindre les valeurs trouvées chez la femme (0,45 à 0,60).

Ces divers résultats permettent de conclure qu'une partie importante des 17 C.S. est d'origine gonadique, mais les 17 C.S. ne représentent qu'une excretion, et il est impossible de déduire de leur détermination une sécrétion testiculaire d'androgènes normale qualitativement et quantitativement.

I - Mesure des androgènes plasmatiques

A - Testostérone plasmatique

Elle est dosée par des techniques complexes de double dilution isotopique.

- Chez l'homme normal son taux varie entre 0,25 et 1,3 microg./100ml
- Chez la femme normale les chiffres sont nettement inférieurs la moyenne étant de $0,06 \pm 0,01$ microg./100ml.
- La testostérone plasmatique de base dans le testicule féminisant est comprise entre 0,40 et 1,40 microg./100ml soit sensiblement les chiffres trouvés chez l'homme normal.

Après castration de testicule féminisant on retrouve des taux sensiblement égaux à ceux d'une femme normale.

La testostérone plasmatique ainsi mesurée est le reflet de la testostérone d'origine testiculaire mais aussi de la testostérone formée en dehors des gonades, dans le sang et les tissus périphériques, à partir de D.H.A. et de l'Androstérédione, elles-mêmes sécrétées par les surrénales.

Un argument indirect en faveur de la prépondérance de l'origine testiculaire est fourni par les variations dynamiques du chiffre de testérone plasmatique :

- Chez l'homme normal la G.C.H. exerce une action stimulante sur les cellules de Leydig et entraîne une hypersécrétion de ces cellules avec élévation consécutive de la testostérone plasmatique périphérique.
- Dans le testicule féminisant l'injection de G.C.H. provoque une augmentation significative de l'hormone circulante.

- Après castration le taux de testostérone chute de façon importante.

B - Autres androgènes

a) Sulfate de D.H.A. : d'après les travaux de MORRIS et PION le sulfate de D.H.A. est dérivé à la fois de la surrénale et du testicule.

b) Sulfate d'androsterone : sa majeure partie doit être considérée comme un métabolite des précurseurs testiculaires et surrénaliens.

II - Analyse du sang veineux et artériel spermatique

A - Testostérone

Dans l'ensemble la comparaison des valeurs obtenues dans la veine et l'artère spermatique montre des concentrations d'androgènes plus fortes dans le sang efférent, en moyenne les concentrations y sont 10 fois plus fortes.

B - Androstérédione

Les concentrations sont toujours plusieurs fois élevées (de 4 à 100 fois plus) dans le sang veineux que dans le sang artériel.

Tous ces résultats montrent que le testicule est fonctionnel.

III - La fonction androgénique est-elle normale ?

La preuve d'une fonction androgénique normale qualitativement et quantitativement est apportée par 2 groupes de méthode :

- L'analyse "in vitro" du tissu testiculaire et en particulier les incubations de testicules permettant d'étudier le contenu de tissu testiculaire en hormone, l'hormonosynthèse à partir de précurseurs marqués.

- La détermination du taux de production "in vivo".

Taux de production de la testostérone

-- Par la méthode urinaire, le taux chez le testicule féminisant varie de 4 à 11 mg/24 h.

-- Par la méthode plasmatique, on trouve :

- Chez l'homme normal un taux variant de 6,5 à 10,5 mg/24h
- Chez la femme normale 0,8 à 3,7 mg/24h
- Chez le testicule féminisant 6,5 à 9,5 mg/24h, soit un taux sensiblement égal à celui d'un homme normal.

Il s'ensuit donc que chez le testicule féminisant, la fonction androgénique paraît normale.

IV - Métabolisme périphérique des androgènes dans le testicule féminisant

A - Etude du rapport $\frac{A}{E}$

La testostérone et l'androsténédione sont en équilibre réversible et c'est cette dernière qui va être métabolisée au niveau du foie en étiocholanolone (E) et androstérone (A).

BAULIEU et MAUVAIS JARVIS ont montré que le métabolisme des androgènes en Androstérone et Etiocholanolone est différent dans les 2 sexes.

$$\begin{aligned}\frac{A}{E} &= 0,45 \text{ chez la femme} \\ &= 0,90 \text{ chez l'homme}\end{aligned}$$

Ce rapport paraît indépendant de l'imprégnation hormonale de l'organisme puisqu'il subit une orientation masculine chez les femmes présentant un virilisme pileux idiopathique.

Chez le sujet castré le rapport $\frac{A}{E}$ est le plus bas.

Les modifications du rapport $\frac{A}{E}$ dans le sens féminin traduisent une anomalie du métabolisme périphérique de l'hormone pouvant être considérée comme le reflet biochimique de l'insensibilité des récepteurs aux androgènes.

B - Clearance hépatique de l'hormone ou métabolic clearance RATE (MCR)

Elle s'exprime en litres de plasma débarrassés du stéroïde par 24 h.

- Chez l'homme normal la M.C.R. varie entre 1700 et 2100 litres par 24 h
- Chez la femme normale, la M.C.R. varie entre 700 et 760 litres par 24 h.
- Chez le testicule féminisant on trouve une M.C.R. de valeur intermédiaire entre l'homme normal et la femme normale :
de 950 à 1100 litres par 24 heures.

Donc chez l'homme normal la M.C.R. est beaucoup plus élevée que chez la femme normale et le sujet atteint de testicule féminisant. Ce qui peut s'expliquer par une fixation sélective et importante de la testostérone sur des tissus variés : foie, tissus sexuels (prostate), squelette, masse musculaire plus grande chez l'homme.

Le contraste entre taux de production normaux pour l'homme et clearance hépatique de l'hormone proche de la femme indique dans le testicule féminisant un trouble périphérique du métabolisme hormonal pouvant être un reflet biochimique de l'anomalie des récepteurs.

En conclusion dans le testicule féminisant :

- Le testicule est fonctionnel
- Sa production est normale sur les plans qualitatifs et quantitatifs
- Le métabolisme des androgènes sécrétés subit une déviation en périphérie.

Seuls donc les oestrogènes ont exercé leur effet féminisant alors que les androgènes sont restés sans effet.

L'anomalie ne consiste pas en un défaut de sécrétion testiculaire des androgènes mais en une insensibilité des tissus à ces hormones.

Nous y reviendrons dans le chapitre consacré à la pathogénie.

6 - ETUDE GENETIQUE

La grande fréquence des atteintes familiales laisse présumer qu'il s'agit certainement d'une affection héréditaire. Cependant le problème de mode de transmission reste posé.

La fréquence de l'atteinte familiale

est une notion admise et reconnue depuis longtemps. Mais l'on se heurte à la rareté des arbres généalogiques complets et bien étudiés sans lesquels il n'y a pas d'étude génétique sérieuse et valable. GILBERT DREYFUS (Thèse de GHINASSIA) sur une période portant sur plus de 30 ans n'a pu retrouver que 12 arbres généalogiques bien étudiés.

Quoiqu'il en soit l'origine génétique de l'affection est actuellement admise par tous les auteurs. Les sujets atteints étant stériles, la transmission ne peut se faire par voie directe. Cette transmission se fait par voie indirecte génétique à travers la lignée maternelle comme le prouve la haute fréquence de l'atteinte des grandes tentes et tantes maternelles. Un autre élément en faveur de la transmission maternelle est constitué par la dépilation axillo-pubienne ou un retard de la ménarche notées dans quelques cas chez la mère des malades. Le gène responsable du T.F. n'est donc pas, semble-t-il, entièrement inactif chez la femme hétérozygote.

Enfin il ressort des enquêtes familiales l'excès d'intersexués par rapport aux garçons sains.

Le sexe génétique

Les sujets atteints de testicule féminisant ont un sexe génétique masculin.

- Le sexe chromatinien, test de BARR, est négatif
- Le caryotype est 46 XY

Il semble toutefois qu'il existe 7 observations de testicule féminisant à caryotype anormal, citées par ALBEAUX-FERNET et BOCZKOWSKI:

- XO/XY/XX mosaïque MORRIS et MAHESH (1963) et MILLER
- chromosome Y anormalement long chez le père GROPP (1963)
- translocation chromosomique 13-15 MIROUZE (1964)
- XXXY (BOTELLA-LLUSIA, CLAVERO NÚÑEZ et NOGALES 1964)
- XY/XYY/XXY mosaïque FORSBERG, HALL et RYDEN 1965
- association d'un clone 44A + XYY ou 45A + XY avec trisomie 21-22, VAGUE et Collaborateurs 1964
- XO/XY/XXY mosaïque UOZOMI 1967

Il n'existe aucune anomalie chromosomique dans le testicule féminisant contrairement à ce que l'on constate dans le syndrome de TURNER.

Donc le chromosome X des sujets atteints est hérité de la mère et l'affection est transmise par une conductrice apparemment saine à un sujet génétiquement mâle.

Quel est donc le mode de transmission ?

Mode de transmission

Il existe deux thèses pour expliquer le mode de transmission :

- transmission par un gène récessif lié au chromosome X
- transmission par un gène autosomique dominant

Une troisième théorie proposée par TAILLARD et PRADER en 1957 reposant sur la non-disjonction inconstante des chromosomes X, est abandonnée après avoir été critiquée et réfutée par LENZ.

I - Transmission par gène récessif lié au chromosome X

La mère du testicule féminisant, porteuse du trait est, soit cliniquement saine, soit parfois a une pilosité axillaire et pubienne diminuée et parfois un

retard de la ménarchie. Ce qui prouverait que le gène responsable du testicule féminisant n'est pas entièrement inactif chez la femme hétérozygote.

Quoiqu'il en soit dans ce cas la mère du testicule féminisant porteuse du gène récessif sur son chromosome X donnera naissance à des filles saines (1/4) des garçons sains (1/4) à des filles conductrices (1/4) et des sujets atteints de testicule féminisant (1/4).

On a essayé de fournir la preuve de cette nécessité liée au sexe par l'étude d'autres anomalies que l'on sait de façon certaine liées au chromosome X, telles que l'hémophilie, le daltonisme, le groupe sanguin Xg qui est le seul système de groupe érythrocytaire à ne pas être porté par un autosome.

Il est situé sur le chromosome X en un point probablement fixé à l'extrémité de son bras court. Dans ce système Xg, on ne connaît qu'un antigène appelé Xg(a+) qui se transmet en dominance et agit donc en simple comme en double dose. Son allèle Xg est un gène "muet". Les femmes Xg(a+) sont donc homozygotes ou hétérozygotes. Les hommes n'ayant qu'un seul X ne possèdent qu'un seul gène Xg(a+)

. 41% des femmes }
. 64% des hommes } sont Xg(a+)

. 45% des femmes }
. 35% des hommes } sont Xg(a-)

(R. R RACE RUTHSANGER)

Donc, pour l'étude de ces anomalies, hémophilie, daltonisme et groupe Xg on s'adresse aux :

Gènes marqueurs du chromosome X

L'association de l'un d'entre eux au propre gène de la non-réceptivité du testicule féminisant a été particulièrement étudiée pour fixer l'assujettissement ou non de ces anomalies (voir carte du chromosome X chez l'homme).

- . groupe sanguin Xg, RACE et RUTHSANGER
- . hémophilie, NILLSON ainsi que SUKUMARAN et SHAM
- . Daltonisme, LENZ, JACOBS et Coll., SOUTHERN et Coll. STEWART.

Par ailleurs des études ont été faites parallèlement et systématiquement sur un ensemble d'éléments ou de systèmes pour l'étude de la transmission autosomique. Pour cela on s'est adressé :

. Aux groupes érythrocytaires :

- . Systèmes A-B-D et sujets sécréteurs SE car les antigènes peuvent être trouvés à la surface des globules rouges mais aussi éventuellement dans les sécrétions salivaires.
- . Système LEWIS
- . Système RH, dont les gènes se groupent en 3 couples d'allèles Dd, Cc, Ee situés sur le même chromosome, suivant FISCHER et R.R RACE
- . et des autres systèmes de groupe
 - P
 - Luthéran,
 - DUFY,
 - KIDD,
 - KELL (locus sur le chromosome 21)

. Aux groupes sériques

- . La synthèse des protéines du sérum (globulines X,B,Y en particulier est déterminé génétiquement)
- . Système Gm
- . Système Inv. découvert par ROSPARTZ
- . Système Ag
- . Etude de l'haptoglobine (locus sur le chromosome 13)
- . Etude de la transférine

. Aux données de l'enzymologie

- . La lactico-déshydrogénase
- . Les pseudo-cholinestérases.

NILLSON rapporte le cas d'une fillette de 16 mois atteinte du syndrome de testicule féminisant et d'hémophilie A, dont le frère plus âgé et sexuellement normal est hémophile. La transmission s'est faite par la grand-mère et la mère, qui a un frère hémophile.

Bras court

Groupe Xg (a^t)

Centromère

Daltonisme
cécité pour le vert

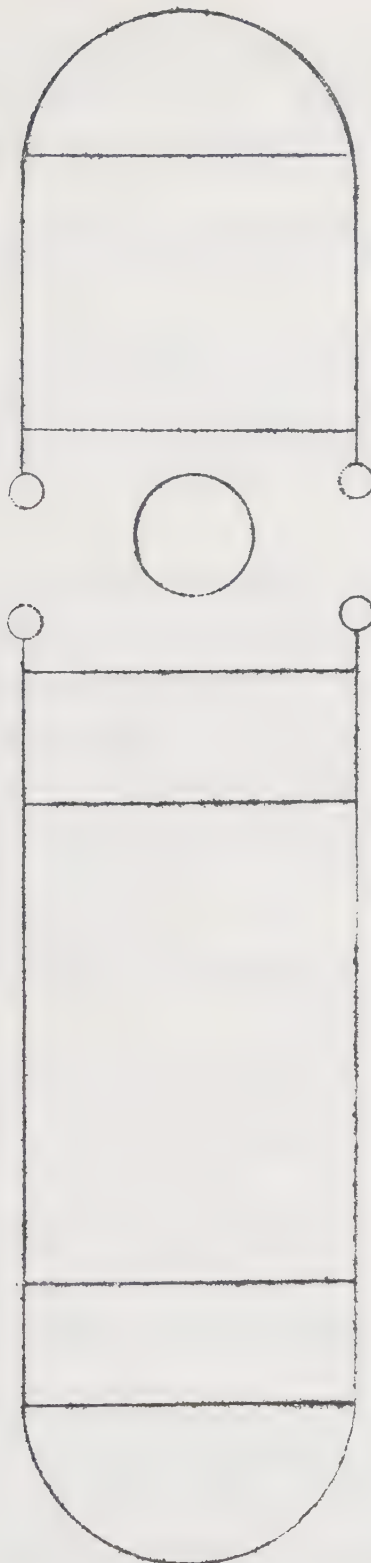
Bras long

Glucose-6-phosphate déshydro-
génase

Hémophilie A

Hémophilie B

Carte du chromosome X chez l'homme



STEWART relève deux cas d'association T.F daltonisme (dans 2 familles différentes). Dans l'une de ces familles, le sujet atteint a une soeur qui est un cas de testicule féminisant mais sans daltonisme, et un frère normal dyschromatopsique.

MORRIS, dans son cas 3, note une dyschromatopsie partielle, qui existe aussi chez les 2 frères de la malade.

MAC KUSICK étudie le groupe sanguin Xag dans une famille, parmi les enfants il trouve 9 mâles, atteints de T.F et porteurs du groupe Xag et 1 mâle normal également porteur de ce groupe. Il conclut à la possibilité d'un "crossing-over" sur 4 cas.

En 1961 MCL. MORRIS, cité par Mc KUSICK, attire l'attention sur une généalogie publiée en 1960 par GAYRAL et Coll. où la liaison à l'X dans la transmission apparaît comme la meilleure conjoncture. Il s'agit d'une femme, soeur, mère, grand'mère de testicules féminisants, dont le sein droit est plus petit que le gauche et qui n'a pas de pilosité pubienne à droite de la ligne médiane (ce qui évoque bien entendu un trouble de la réceptivité), ayant :

- . 1 fils testicule féminisant
- . 1 fille conductrice
- . 1 fille normale, mère de 3 fils normaux.

Pour comprendre ces faits, la meilleure explication est celle d'un gène récessif ou incomplètement récessif lié à l'X dont l'effet est de rendre les tissus récepteurs résistants à l'hormone mâle.

Malheureusement les études récentes faites par BOCZKOWSKI et celles faites par l'équipe du The Lister Institute de Londres par RUTH, SANGER, R.R RACE et Collaborateurs n'ont pas corroboré cette théorie.

En effet les études de BOCZKOWSKI ont porté sur 8 familles où on comptait 13 personnes atteintes de testicule féminisant. Dans 9 cas de testicule féminisant les études cytogénétiques ont été effectuées et le caryotype 46XY fut trouvé. Dans 8 familles les tests de la vision des couleurs ont pu être pratiqués et dans 7, les groupes sanguins (inoluant Xg) ont été déterminés. Le marquage n'a pu donner aucune indication sur la distance entre les locus du testicule féminisant et celui du daltonisme. De plus on a remarqué dans 3 familles une absence de pi-

losité axillaire et une pilosité pubienne diminuée chez les femmes normales. BOCZKOWSKI conclut que la transmission se ferait selon le mode autosomique dominant "du caractère mâle limité" soit par le gène récessif porté par l' X .

En 1969 RUTHSANGER et R.R. RACE et Coll. ont publié une étude faite de travaux ayant duré 6 ans portant sur 49 propositus et 170 de leurs parents. Les familles n'ont été étudiées que quand la mère, un parent ou un ancêtre était à l'évidence atteint de testicule féminisant. Les auteurs pratiquèrent des tests de liaison. Ils espéraient que les tests de liaison démontreraient le mode d'hérédité : la liaison mesurable entre le testicule féminisant et un gène marqueur du chromosome X comme l'achromatopsie ou les groupes sanguins X_g , pouvaient établir que la tare du testicule féminisant était liée à l' X . La liaison mesurable avec une anomalie autosomique pouvait établir l'alternative de l'hérédité autosomique. Aucun résultat positif n'en est résulté. Car si le locus du testicule féminisant est sur le chromosome X il serait trop loin de celui de X_g pour que la liaison soit mesurable. Si par contre le locus du testicule féminisant est sur un autosome, les données seraient insuffisantes pour montrer qu'il n'est pas près du locus de ABO, MNSS, Rh, DUFFY, ou KIDD. Plus minces encore sont les données pour montrer que le locus du testicule féminisant n'est pas trop près du locus de P. LUTHERAN, KELL, DOMBROCK ou S.E.

Les tests de liaison utilisant les groupes sanguins laissent entier le problème du mode de transmission et cependant les auteurs estiment que la meilleure interprétation serait celle donnée par Mc KUSICK en 1967 à propos de la famille rapportée par GAYRAL en 1960, que nous avons déjà citée, c'est-à-dire de la transmission par un gène récessif lié à l' X .

De toutes ces études, donc, il ressort qu'il serait difficile d'admettre une accumulation de locus sur le chromosome X, daltonisme, hémophilie, groupe sanguin X_g , et testicule féminisant, pour expliquer des dissociations dans la transmission car pour cela il faudrait admettre :

- Soit que les gènes sont suffisamment éloignés les uns des autres sur le chromosome X, que leurs loci ne sont pas trop rapprochés pour permettre de fréquents "crossing over" ce que les travaux de SANGER et RACE n'ont pu démontrer ;

-- Soit que la transmission est autosomique, un facteur autosomique se séparant indépendamment des chromosomes sexuels.

2 -- Théorie de la transmission par un gène autosomique dominant

Ce mode de transmission se baserait sur l'existence d'un gène autosomique dominant R supprimant les réponses tissulaires aux androgènes et un gène récessif r déterminant la réponse normale. Il y aurait dans ce cas-là les types de formule :

- . XXRr, conductrice hétérozygote parfois dépilée
- . XYrr : homme normal
- . XXrr : femme normale
- . XYRr : testicule féminisant.

L'union d'une conductrice hétérozygote avec un homme sain donnerait selon les lois de l'hérédité autosomique dominante :

- . 1/4 d'hommes sains
- . 1/4 de femmes saines
- . 1/4 de conductrices apparemment saines (ou parfois dépilées)
- . et 1/4 de pseudo-hermaphrodites.

proportions identiques à celles qui seraient observées en cas d'hérédité récessive liée à l'X.

En conclusion le problème dans l'état actuel des recherches reste posé et l'on ne peut trancher entre la transmission selon l'hérédité autosomique dominante et l'hérédité récessive liée à l'X.

7 - ETUDE PATHOGENIQUE

Les travaux expérimentaux de A. JOST sur le fœtus de lapin, de WOLFF sur l'embryon de poulet ou de canard, de RAYNAUD et FRILLEY sur le fœtus de souris, permettent de fixer avec précision la date d'apparition dans la vie embryonnaire de l'anomalie responsable du syndrome du testicule féminisant.

La nature de l'anomalie causale du syndrome bénéficie des nombreux travaux, en particulier de ceux de MAUVAIS JARVIS en FRANCE et études faits sur la testostérone et de l'évolution dans la conception du récepteur androgénique.

Nous traiterons successivement :

- . de l'embryogénèse normale
- . et de la date d'apparition de l'anomalie causale
- . puis brièvement des différentes théories sur la nature de l'anomalie pour développer plus longuement la théorie actuellement admise de la non-réceptivité des organes cibles aux androgènes.

Bref rappel de l'organogénèse normale du tractus génital mâle

L'embryogène se divise en deux stades :

- 1.- Le 1er stade correspond à la différenciation de la gonade primitive en testicule

La gonade primitive provient d'un épaissement de la crête germinale, apparue vers le 37^e jour au stade de 15 mm au niveau de l'épithélium coelomique en regard des mésonephros. Cet épithélium s'hypertrophie, pousse en profondeur,

dans le mésenchyme des cordons sexuels dès le 40^e jour dans la crête génitale colonisée par des gonocytes entoblastiques, se distinguent en une zone médullaire (zone de cordons sexuels et une zone corticale).

Vers le 45^e jour, la gonade se différencie en testicule par atrophie de la corticale (à l'origine de l'albuginée) et développement de la médullaire, où les cordons sexuels donneront les tubes séminifères, et où le mésenchyme s'organise en tissu interstitiel. Cette différenciation est sous la dépendance de l'équipement chromosomique du sujet (46 XY chez l'homme).

2.- Le 2^e stade correspond à la différenciation gonophorique qui intervient sous l'influence de la sécrétion testiculaire foetale au stade de 30 mm, entre le 50^e et le 60^e jour de la vie intra-utérine. Il y a 2 éléments à considérer :

a) La régression et inhibition des canaux de MULLER, exigeant un testicule fonctionnel, elle coïncide avec l'apparition de cellules de LEYDIG d'aspect sécrétant, sous l'influence de l'I.C.S.H. d'origine maternelle. En effet, les canaux de MULLER persistent chez l'embryon mâle précocément castré, par contre la régression mullérienne est obtenue, chez cet embryon castré, par un greffon testiculaire placé au contact des gonophores. Mais on n'observe aucune action inhibitrice sur le système mullérien, si on utilise un cristal de testostérone au lieu d'un greffon testiculaire.

b) Différenciation Wolfienne et masculinisation du sinus uro-génital : elles surviennent 24 à 48 heures après la régression mullérienne, selon une chronologie précise et inéluctable : Chez le lapin se développent d'abord les organes génitaux internes (épididyme, déférents, prostate, vésicules séminales) puis le périnée et les organes génitaux externes.

Cette notion chronologique est fondamentale car :

- La castration très précoce (au 19^e jour chez le lapin, ce qui correspond au 50^e jour chez l'homme) aboutit au développement de l'appareil mullérien à la féminisation du sinus uro-génital, et à la régression wolfienne.

- Plus tard (au 22^e jour chez le lapin, soit au 60^e jour chez l'homme), la castration ne peut plus entraver la résorption mullérienne ni l'organisation du périnée dans le sens féminin.

Il est acquis que, si la sécrétion du testicule foetal s'amorce trop tard, les ébauches à réceptivité précoce ne seront pas modifiées, alors que l'action morphogénétique s'effectuera normalement sur les ébauches à réceptivité tardive: il n'y aura pas d'inhibition mullérienne mais le développement wolffien sera normal; au contraire si la sécrétion foetale se tarit trop tôt, les ébauches à réceptivité précoce poursuivront leur développement, mais les ébauches tardives ne se différencieront pas.

Le développement wolffien et la masculinisation du sinus urogénital peuvent être obtenus par implantation d'un cristal de testostérone à l'animal castré, quelque soit son sexe.

Ainsi, il apparaît que le testicule foetal secrète 2 hormones qui n'ont pas été isolées, dont les actions sont différentes et se succèdent dans le temps.

- . un principe "anti-mullérien" qui semble différent de la testostérone et qui inhibe le système mullérien
- . un "principe virilisant" proche de la testostérone qui agit sur le développement de l'appareil Wolffien.

Date de survenue de l'anomalie causale

Grâce à ces données expérimentales, il est possible d'établir avec une certaine précision la date de survenue de l'anomalie dans le testicule féminisant. Elle se situerait après la différenciation gonadique et après la résorption des canaux de MULLER (50^e jour) et avant le stade de développement des éléments Wolffiens (60^e jour) donc entre le 50^e et le 60^e jours.

Physiopathologie et nature de l'anomalie causale du syndrome de testicule féminisant

Plusieurs théories ont essayé d'expliquer la nature de l'anomalie causale du testicule féminisant en incriminant, soit l'hypophyse, soit le testicule lui-même. C'est en 1957 que WILKINS et PRADER ont émis l'hypothèse que dans le testicule féminisant, les androgènes n'agissent pas sur les organes cibles par trouble primaire de leur réceptivité. C'est la théorie actuellement admise qui semble la plus satisfaisante et que nous essaierons de développer.

Passons brièvement en revue les deux premières :

LA THEORIE HYPOPHYSAIRE

Cette théorie fait intervenir une insuffisance hypophysaire foetale :

La présence d'une hypophyse est nécessaire chez le lapin, à la formation du tractus génital mâle jusqu'au 24^e jour environ. Au-delà la décapitation du foetus n'entrave plus le développement génital. On objecte à cette théorie de l'insuffisance hypophysaire foetale que :

- dans la majorité des cas il n'y a ni déférent, ni épiddidyme
- que l'hypophyse paraît fonctionnelle chez ces sujets puisqu'elle détermine une puberté précoce à l'âge physiologique
- que les dosages de F.S.H. réalisés à l'âge adulte sont dans la règle normaux et les gonadotrophines s'élèvent après castration.

Quant à la théorie de BUCHNOLZ incriminant un excès de gonadotrophines et se basant sur un freinage incomplet de l'hypophyse par les testicules pour expliquer les taux élevés de testostérone plasmatique relevés dans certains cas, on peut lui objecter que les taux des F.S.H. ne sont pas toujours élevés car il existe de nombreux cas où la F.S.H. est normale voir parfois même basse.

LA THEORIE TESTICULAIRE

Cette théorie fait intervenir une insuffisance testiculaire foetale apparue dans la vie intra-utérine. Les tenants de cette théorie comme HAUSER font une corrélation entre la profondeur du vagin et cette "insuffisance testiculaire" l'insuffisance testiculaire serait proportionnelle à la profondeur du vagin or la lecture de nombreuses observations de la littérature montre une absence totale de corrélation. D'autres invoquent comme WITSCHI, SEGAL et NELSON l'hypothèse d'un "facteur antitesticulaire" sécrété par la mère pendant la grossesse, pour expliquer l'excès d'intersexués sur les garçons normaux. Or il existe de nombreux cas de testicule féminisant ayant des frères normaux, de plus ce facteur hypothétique et non isolé agirait dans une grossesse et pas dans la suivante.

D'autres auteurs pensent que le testicule pourrait sécréter des androgènes non virilisants, ou des oestrogènes anormaux.

Contre toutes ces théories on peut objecter comme nous l'avons vu que le testicule féminisant est normal qualitativement et quantitativement chez l'adulte. En particulier, c'est ce qui à l'âge physiologique déclenche sous l'influence des gonadotrophines hypophysaires une "puberté féminine" normale sur le plan morphologique. Ce testicule à l'âge adulte sécrète des oestrogènes et des androgènes quantitativement et qualitativement normaux.

Par ailleurs le testicule foetal semble tout à fait normal puisqu'il sécrète ses 2 principes anti-müllérien et virilisant de façon normale et on comprendrait mal qu'un testicule foetal déficient puisse se révéler fonctionnel à la puberté et à l'âge adulte.

3 - La théorie de l'insensibilité des récepteurs aux androgènes

En 1957 WILKINS et PRADER chacun de son côté ont émis l'hypothèse que dans le testicule féminisant, les androgènes n'agissent pas sur les organes cibles par trouble primaire de leur réceptivité.

WILKINS argumente son hypothèse par les faits suivants :

Après gonadectomie et en dehors de tout traitement substitutif dans le testicule féminisant :

- . les F.S.H. s'élèvent
- . les oestrogènes urinaires disparaissent
- . les 17 C.S. baissent

Ils proviennent donc en partie de la surrénale. Les 17 C.S. se révèlent être des stéroïdes biologiquement actifs, le testicule féminisant éliminant autant d'androgènes actifs que toute femme normale. Pour expliquer l'absence de poussée pilaire, ces faits font penser qu'il existe un défaut de réceptivité aux taux féminins normaux d'androgènes. Par ailleurs on constate que la voix, le clitoris, la pilosité sexuelle des testicules féminisants ne répondent pas à l'administration quotidienne de 50 mg de méthyltestostérone. Donc chez le testicule féminisant toute virilisation est impossible.

On reproduit expérimentalement le syndrome de testicule féminisant des rates ou des lapins gestantes par la cyprotérone acétate. En 1966 WIEGHAT et Coll. découvrent par hasard les propriétés antiandrogènes de ce progestatif. La cyprotérone a été utilisée dans l'acné et l'hirsutisme, le cancer prostatique, la puberté précoce idiopathique du garçon, et pour réaliser une véritable castration chez les délinquants sexuels.

Ce stéroïde antiandrogène se substituerait à la testostérone au niveau des organes récepteurs. Certains des phénotypes femelles issues de portées d'animaux traités de cette façon par la cyprotérone présentent en effet, une régression mullérienne et une absence de développement wolffien.

Ainsi la cyprotérone a permis à NEUMAN (1967) de reproduire chez le rat traité en période prénatale, le tableau du syndrome humain de féminisation testiculaire.

FRENCH et Coll. ont, d'autre part, remarqué que le défaut de réponse des organes cibles à la testostérone ne concernait pas seulement la croissance des organes sexuels mais aussi un certain nombre de facteurs impliqués dans l'anabolisme protidique, en particulier la rétention de l'azote, du phosphore et de l'acide citrique. De même l'hyperplasie leydigienne et le taux de gonadotrophines trouvé parfois élevé dans les liquides biologiques des testicules féminisants s'expliqueraient par l'absence de rétroaction négative au niveau de l'hypothalamus qui est normalement dépendant de la testostérone.

La féminisation des testicules féminisants semble, elle, directement en rapport avec une production oestrogénique testiculaire. On s'accorde pour reconnaître qu'elle ne dépasse pas les valeurs des hommes normaux. Il en découle qu'on se doit d'admettre que les récepteurs sont particulièrement sensibles à l'action des oestrogènes. En effet les manifestations ménopausiques très accentuées, avec atrophie des seins et du vagin après castration des testicules féminisants sont amendées par de très petites doses d'oestrogènes, de 10 fois inférieures aux doses nécessaires pour obtenir le même effet chez une femme normale castrée. Mais en provoquant expérimentalement chez des rats

mâles traités pendant la période prépubertaire par la cyprotérone acétate, un développement mammaire et une gynécomastie chez les hommes traités par les antiandrogènes, on démontre que le développement mammaire n'est pas seulement sous dépendance oestrogénique.

Donc on peut admettre que le syndrome de testicule féminisant s'expliquerait à la fois par une absence de réceptivité à la testostérone des cellules normalement sensibles à l'action morphologique de cet androgène et à une très grande sensibilité aux oestrogènes circulants.

Dans l'activité androgénique la testostérone était apparue comme l'hormone naturelle la plus active. Mais d'autres stéroïdes exercent au niveau de certains récepteurs une activité aussi grande que la testostérone. Ils ont avec la testostérone un certain nombre d'analogies structurales, une configuration plane de leur molécule une fonction hydroxylée placée en position 17B, un oxygène fixé sur le carbone 3.

Le problème du récepteur androgénique est complexe car il existe une grande variété d'organes cibles dont le mode de réponse est très divers.

Chez l'homme le même stéroïde a :

- . une action hypertrophiante au niveau des organes sexuels secondaires
- . une action d'anabolisme protidique sur les os et les muscles striés
- . une action d'activation sur l'érythropoïèse
- . une action sur le développement de la pilosité etc...

Ces actions polymorphes cependant ne sont qu'apparentes, car au niveau subcellulaire la testostérone paraît avoir une action très univoque : la synthèse des protéines cellulaires. On considère actuellement que l'action des hormones mâles se situe au niveau de la synthèse de l'A.R.N. messager.

Différents mécanismes peuvent concourir à cette synthèse : en particulier la fixation du stéroïde actif sur une protéine nucléaire participant directement ou indirectement à la synthèse des protéines au niveau des ribosomes cytoplasmiques.

Mais rien ne prouve que la testostérone soit elle-même responsable de la synthèse protéique qu'entraîne au niveau de la prostate son administration parentérale.

La testostérone se métabolise au sein des organes cibles sur lesquels elle est censée agir, le métabolisme a été mis en évidence au niveau de la prostate ainsi qu'au niveau d'autres récepteurs, en particulier la peau humaine.

La testostérone est-elle active en elle-même ou bien ne tire-t-elle pas son activité de la biotransformation au sein des organes cibles ?

Cette dernière hypothèse s'est trouvée en partie confirmée à la suite des travaux de BRUCHOVSKY et WILSON et d'ANDERSON et LIAO.

Ils ont en effet montré que les noyaux de la prostate des vésicules séminales et de la glande préputiale du rat, d'une part captaient la testostérone radioactive injectée à cet animal, d'autre part étaient capables de convertir cet androgène en 17 β -hydroxy-5 α -androstane-3-one (dihydrotestostérone ou ANDROSTANOLONE). Ce stéroïde ne diffère de la testostérone que par hydrogénation en position 5 α , il est en outre connu comme étant environ 3 fois plus actif que la testostérone. La 5- α -réductase nucléaire qui permettait au niveau des récepteurs sexuels la biotransformation de la testostérone en Androstanolone paraît lié à la chromatine; elle n'a pu être mise en évidence dans les noyaux de cellules non "sexuelles" telles que foie, coeur, poumons, intestins, etc...

Pour BRUCHOVSKY et WILSON la réduction intra-nucléaire de la testostérone serait d'autre part suivie d'une liaison de l'Androstanolone ainsi formée sur les sites d'une autre protéine spécifique nucléaire, laquelle pourrait être impliquée dans l'initiation des processus de synthèse protéique.

Au niveau de la peau humaine, la testostérone semble être réduite en Androstanolone. Un certain nombre de faits "in vitro" et "in vivo" amènent à penser que la peau pourrait être un organe de métabolisme très important pour la testostérone (Travaux de RONGONE en 1966, WILSON et WALKER, 1969, MAUVAIS JARVIS, BERCOVITZ et GAUTHIER 1964).

D'autre part chez les sujets présentant un syndrome de testicule féminisant : dont il s'est avéré que les organes cibles sont insensibles à l'action de la testostérone, le récepteur cutané paraît incapable de réduire la testostérone en androstanolone. La conjonction de ces données fondamentales et cliniques autorisent à penser que l'androstanolone est bien l'androgène actif, au moins au niveau de certains organes récepteurs.

Ainsi, d'après MAUVAIS JARVIS, "la testostérone ne serait plus "stricto-sensu" l'hormone mâle mais seulement le stéroïde placé au carrefour de la différenciation sexuelle :

- d'un côté le précurseur de l'Oestradiol 17β formé grâce à son aromatisation soit, au sein de cellules thécales de l'ovaire, soit en dehors de la gonade.

- de l'autre la testostérone engendrerait une différenciation sexuelle sur le mode masculin pour autant qu'elle se transformerait au sein de ses organes cibles en son dérivé hydrogéné en 5-alpha : l'Androstanolone.

Il semble que l'action de l'Androstanolone se circoncrive à un rôle de croissance cellulaire et que le stéroïde n'intervienne pas au niveau de l'anabolisme protidique, en particulier musculaire.

La testostérone que l'on pensait être le dernier maillon de la biogénèse des androgènes et l'hormone mâle stricto sensu ne seraient en fait que le précurseur de plusieurs androgènes (dont surtout l'Androstanolone) qui, au niveau cellulaire, permettrait la diversification de son activité androgénique, tandis que grâce à l'aromatisation de son noyau A, elle donne naissance à l'Oestradiol."

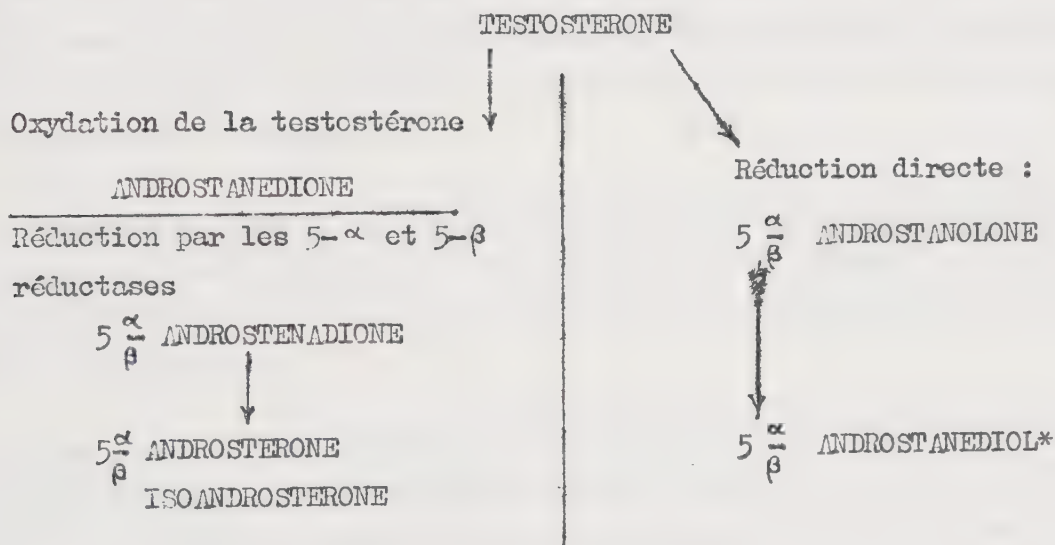
Il y a donc une relation étroite entre les stéroïdes sexuels masculins et féminins; ceci d'autant que dans le plasma, la Testostérone circule liée en majeure partie à une globuline spécifique la SBP (Stéroïd binding protein = protéine liant la testérone et l'oestradiol) pour laquelle l'affinité de l'Androstanolone est très grande (3 fois celle de la Testostérone) et qui d'autre part lie l'Oestradiol dans le plasma. De son côté l'Oestradiol provoque une synthèse

accrue de SBP et il n'est pas interdit de penser que l'antagonisme biologique existant entre la Testostérone et l'Oestradiol passe par cet intermédiaire protéique. En effet, la pénétration de la Testostérone au niveau des cellules-cibles pourrait dépendre de l'importance de la liaison SBP-stéroïdes, tandis que le nombre de sites de liaison de cette protéine pourrait être directement en rapport avec la concentration d'Oestradiol dans le plasma.

L'absence de métabolisme extra-hépatique de la Testostérone dans le syndrome de testicule féminisant

Chez les sujets atteints de testicule féminisant, la Testostérone, quel que soit son mode d'administration, contribue identiquement à tous ses métabolites et en particulier à l'Androstanediol (voir schémas du catabolisme des hormones d'origine leydigienne d'après MAUVAIS JARVIS).

CATABOLISME DES HORMONES D'ORIGINE LEYDIGIENNE D'APRES MAUVAIS JARVIS



(Après injection intraveineuse de testostérone ^{14}C , le pourcentage de radio-activité récupéré dans les urines sous forme d'androstanediol et 5-bêta androstanediol est plus important chez l'homme que chez la femme. L'activité enzymatique des 5-alpha et 5-bêta réductases est plus intense chez lui que chez elle.

Le métabolisme de la Testostérone est ainsi sexuellement différencié. Or malgré une sécrétion androgénique de type masculin, le sujet atteint de féminisation testiculaire ne manifeste pas cette différenciation masculine. Mais après castration, le profil métabolique s'apparente à celui des hommes normaux).

On peut alors penser que chez ces sujets, il n'y a pas de 5-alpha-réduction de la testostérone en dehors du foie, donc pas de métabolisme actif de cet androgène au niveau des organes-cibles.

L'hypothèse d'un déficit congénital en 5-alpha réductase cutanée a été soutenue par plusieurs auteurs à partir d'expériences faites "in vitro" et montrant que la peau des territoires sexuels de sujets atteints de testicule féminisant ne convertissait pas la Testostérone en Androstanolone. Mais il ne semble pas que le déficit soit réel.

Il semble exister dans le syndrome de testicule féminisant en présence d'oestrogènes produits directement ou indirectement par la gonade, une synthèse anormalement importante de sites de liaison plasmatique pour la Testostérone empêchant l'abord de ce substrat au niveau de l'organe-cible et partant sa 5-alpha-réduction périphérique.

En d'autres termes, le métabolisme extra-hépatique de la Testostérone et plus spécialement de la 5-alpha, réduction de ce substrat en Androstanolone, serait étroitement en rapport avec la concentration plasmatique de la globuline liant cet androgène.

Ainsi dans le cas particulier de la Testostérone, l'importance de la liaison stéroïde-protéine paraît conditionner l'utilisation du stéroïde au niveau de son organe métabolique, en favorisant ou au contraire en empêchant son transfert au niveau des protéines cellulaires susceptibles éventuellement de le transformer en un stéroïde de structure chimique différente et lui-même actif.

Une telle hypothèse, si elle se trouvait confirmée, comporterait des incidences cliniques très importantes, en particulier pour ce qui concerne les virilismes pilaires idiopathiques.

Ainsi :

- Les androgènes n'agissent pas sur les récepteurs habituels : pilosité, organes génitaux externes, larynx. D'où :

- . La dépilation ambo-sexuelle
- . L'absence d'hypertrophie du clitoris
- . L'absence d'hypertrophie du cartilage thyroïde
- . L'absence de développement des tubes séminifères de la lignée germinale

- L'action oestrogénique par contre se fait seule sentir, et explique :

- . le développement des organes externes avec :
 - horizontalisation de la vulve
 - imprégnation oestrogénique du vagin
- . le développement des seins
- . la morphologie de type gynoïde
- . le psychisme et la libido nettement orientés vers le sens féminin.

- L'action nocive sur les tubes déminifères, arrêt de la spermatogénèse, et sclérose progressive des tubes (effet conjugué à la non-action des androgènes sur des récepteurs testiculaires).

Cependant, l'action des oestrogènes elle-même paraît souvent limitée, comme le montre l'aspect juvénile des mammelons, l'image histologique de la glande mammaire (faite surtout de tissu conjonctif avec quelques galactophores sans tissu sécrétoire), l'aspect atrésique et peu pigmenté des petites lèvres.

L'aménorrhée se comprend facilement par l'absence d'ovaires et d'utérus, de même que la stérilité, ou l'échec des traitements hormonaux prescrits en méconnaissance du diagnostic.

Et la non-réponse des récepteurs explique l'impossibilité d'obtenir une poussée pilaire ou l'hypertrophie clitoridienne par l'administration de fortes doses de Testostérone exogène.

Au total, le testicule féminisant est une maladie de la réceptivité dont l'anomalie causale, c'est-à-dire la non-réponse des récepteurs aux androgènes,

serait donc un caractère transmis héréditairement, soit selon le mode récessif lié à l'X, soit selon le mode autosomique dominant.

"L'effet JOST", l'édification féminine du tractus génital ne nécessite pas la présence d'ovaires, explique le reste.

C'est le testicule foetal qui contrôle nécessairement la régression des canaux de Muller, le maintien et l'édification des éléments Wolffiens, l'orientation masculine du sinus uro-génital.

Cette action de la sécrétion androgène est réglée comme nous l'avons vu, selon une chronologie rigoureuse, dans le testicule féminisant, la date où s'installe l'anomalie causale se situe obligatoirement après la mise en route de l'activité fonctionnelle testiculaire, au stade de 40 à 50 mm, correspondant à la fin du 2^e mois et au début du 3^e.

Comme tous les troubles de la réceptivité, celui du testicule féminisant comporte des degrés. Dans 15% des cas, suivant HAUSER, répétons-le, la pilosité pubienne est normale, et dans 40% seulement raréfiée.

Ces fantaisies de la réceptivité dans la féminisation testiculaire ne sont pas acceptées par G. DREYFUS et Coll., qui ont écrit en 1967, que "les formes dégradées, incomplètes, parfois étiquetées cas frontières (absence de seins, pilosité ambo-sexuelle normale et sus-normale) doivent être distraits du cadre de la maladie".

8 - TRAITEMENT

L'attitude thérapeutique est dictée par les données de l'anatomo-pathologie et de la pathogénie. Il en résulte d'après notre étude :

1.- Que nous sommes en présence de testicules fonctionnels assurant par leur sécrétion oestrogénique une puberté dans le sens de la féminisation du sujet. D'où la règle, admise par tous, de l'abstention en période prépubertaire.

2.- Que ces testicules présentent un risque de dégénérescence maligne qui n'est réelle qu'après l'âge de 30 ans.

3.- Que la gonadectomie entraîne les effets constatés après castration ou après ménopause. D'où la règle de prescrire après gonadectomie une oestrogénothérapie permanente, mais à doses 10 fois plus faibles qu'après castration chez une femme normale.

4.- Que nous sommes en présence de sujets se sentant et se comportant "en femme". D'où l'attitude de leur cacher leur anomalie et avant tout leur sexe génétique. Il faut cependant les prévenir que leur stérilité et leur aménorrhée sont définitives.

Ainsi les indications thérapeutiques sont :

AVANT LA PUBERTÉ :

L'abstention s'impose.

En cas de découverte opératoire, hernie inguinale par exemple, il faut être

conservateur et remettre les testicules dans l'abdomen. Mais si le diagnostic ignoré, on a enlevé le contenu d'un sac herniaire, il faut en préciser la nature histologique et ne pas procéder dans un 2^e temps à la gonadectomie du côté opposé.

APRÈS LA PUBERTÉ

Le risque de dégénérescence entraîne l'indication de la castration bilatérale attitude pratiquement admise par tous les auteurs, suivie d'une oestrogénothérapie de remplacement. Par ailleurs on peut être amené, en raison de l'absence de vagin, à créer un néo-vagin par clivage recto-vésical, ou en cas de vagin court entraînant une dysparéunie à procéder à une dilatation de la cavité vaginale.

L'intervention se fera vers 18-19 ans, lorsque le développement statural et celui des organes sexuels ont été satisfaisants.

EN CONCLUSION

Il faut éviter des castrations très précoces avant la puberté, mais, par contre, procéder à la castration bilatérale après la puberté et avant la trentaine, pour éviter le risque de la transformation maligne.

NOS DEUX OBSERVATIONS

PREMIERE OBSERVATION

Mlle V.P... Françoise, 18 ans, amenée par sa mère, consulte dans le service de gynécologie du Docteur CORDIER, Hôpital International de l'Université de Paris, le 10.6.69 pour aménorrhée primaire. Vers l'âge de 13 ans a eu lieu le développement mammaire qui est normal lors de cette première consultation.

On note dans les antécédents familiaux (voir fig. 1) :

- Une soeur âgée de 13 ans, opérée à l'âge de 5 ans par le Dr. PELLERIN avec le diagnostic de TESTICULE FEMINISANT (III₂)

- Une soeur de Madame V.P... a 2 enfants :

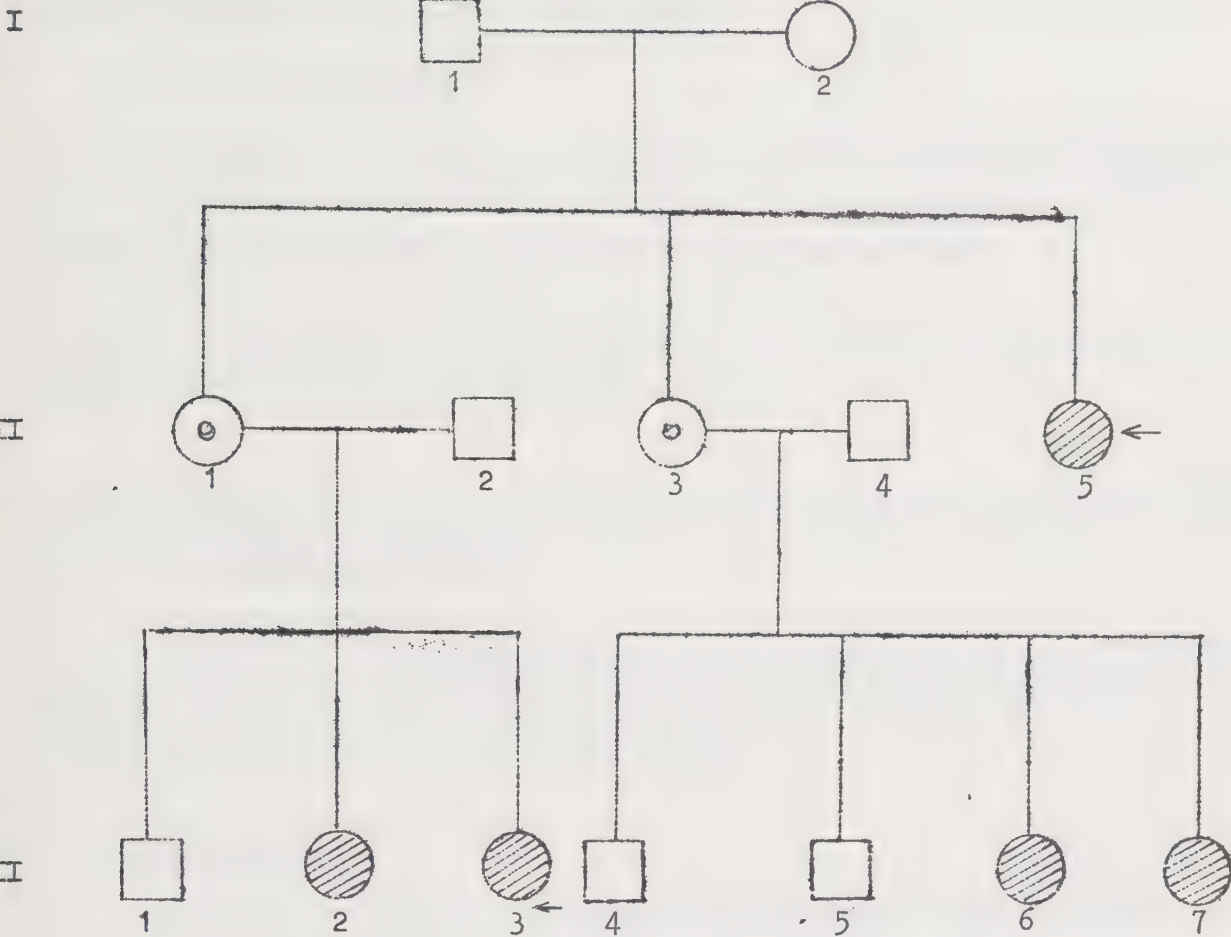
. l'une âgée de 13 ans également opérée de TESTICULE FEMINISANT (III₆)

. l'autre âgée de 18 ans (III₇) opérée en Juin 1970 pour TESTICULE FEMINISANT.

- Madame V.P... a une soeur, âgée de 41 ans, qui a également un testicule féminisant et qui fera l'objet de notre 2^e observation. (II₅)

Aussi incomplet et bref que soit l'arbre généalogique (voir fig.1) de cette famille, on peut donc y relever 5 testicules féminisants, tout 5 opérés, dont 2 à l'Hôpital International de l'Université de Paris, et qui font l'objet de notre étude.

Arbre généalogique (fig.1)



□	Homme normal
○	Femme normale
◐	Testicule féminisant
◑	Testicule féminisant sur lequel portent les observations
◐	Femme transmettant la tare

L'examen de Mlle V.P... du 10.6.69 montre :

- Un développement mammaire tout à fait normal, mais on note une absence de pilosité pubienne et axillaire (voir photo)
- la vulve est normale
- le clitoris est normal, et il existe un orifice hyménéal et une cavité vaginale de profondeur relativement satisfaisante, explorable avec un spéculum de vierge, mais on ne retrouve aucune trace d'orifice cervical.
- le toucher vaginal possible avec un doigt révèle l'absence de masse pelvienne pouvant être interprétée comme un utérus.

Ces éléments d'examen et le contexte familial orientent le diagnostic vers un cas de TESTICULE FEMINISANT.

La certitude diagnostique est apportée par le résultat du frottis buccal (sexe chromatinien du caryotype (sexe génétique) l'examen per-opératoire et l'étude histologique de la pièce opératoire.

I - Le frottis buccal

pratiqué le 18.6.69 à l'Institut de Pathologie et de Cytologie appliquée montre : de très rares corpuscules de Barr, et on conclue que le sujet paraît génétiquement mâle.

2 - Le caryotype

pratiqué le 6.10.69 dans le service du Pr. LEJEUNE, (Chaire de Génétique Fondamentale, Hôpital des Enfants Malades), donne les résultats suivants, le tissu examiné étant le sang :

Formule chromosomique : 46 XY

Sexe chromatinine buccal 0%

A la suite de quoi le diagnostic de TESTICULE FEMINISANT est donc posé.

A deux consultations successives en Octobre 1969, et avec l'accord de la mère, on explique à Mlle V.P... Françoise, qu'elle est une femme normale, qu'elle jouira ultérieurement d'une vie conjugale normale, mais que l'absence d'utérus ne lui permettra pas d'avoir d'enfant. On l'avertit également de la nécessité d'une intervention chirurgicale qui est envisagée sans urgence pour le début des grandes vacances de 1970. Mlle V.P... Françoise est hospitalisée le 27.6.70 et opérée par le Dr BAUDET le 29.6.70.

Compte-rendu opératoire établi par le Dr BAUDET

Diagnostic opératoire

L'examen du pelvis révèle les faits suivants :

- Il existe des glandes génitales (appendues à un large pédicule vasculaire remontant vers le haut) au niveau du détroit supérieur (voir photo)

- La glande gauche est blanchâtre, lisse en surface, au palper elle est bosselée par de petites masses de la taille d'un pois, elles sont dures. En tout la glande est de la taille d'une grosse prune (voir photo).

La glande droite est plus petite, régulière, lisse, blanchâtre.

- Il n'y a pas d'utérus et le péritoine vésical se continue directement avec le Douglas. Les reins sont normaux et les uretères, explorés après ouverture du péritoine sont en position normale. Le foie et la vésicule sont normaux.

Traitement

L'opérateur pratique une castration bilatérale (associée à une appendicectomie faite à la demande de la malade et de sa mère).

Etude histologique de la glande droite et de l'ovaire "gauche" (faite par le Dr E. MARTIN)

"Les 2 fragments génitaux qui comportent chacun un des plans de coupe tubaire sont entièrement constitués par la juxtaposition de tubes étroits, tassés les uns contre les autres, et constitués de cellules claires, cubiques ou polygonales, séparés par un stroma conjonctif peu abondant.

Ces tubes ne subissent aucune ébauche de maturation. Il n'existe pas d'autre formation pouvant évoquer une structure ovarienne différenciée.

Conclusion : Il s'agit de 2 "testicules féminisants".

Après cette castration bilatérale et appendicectomie pour testicules féminisants ectopiques, la malade quitte le service le 17.7.70.

La malade est revue le 8.9.70.

Son état général est excellent. On note une prise de poids de 4 kg, pendant ses vacances : elle pèse 60 kg.

Elle ne se plaint d'aucun trouble particulier.

La malade est traitée en post-opératoire par Valerianate d'Oestradiol : 10mg. toutes les 3 semaines.

Le 8.9.70 : la cytologie vaginale est normale.

REMARQUE :

L'observation est incomplète sur au moins deux éléments :

1.- L'arbre généalogique ne porte que sur 3 générations

2.- Les examens biologiques, en particulier hormonaux, F.S.H., prégnandiol, n'ont pu être pratiqués ni en pré-, ni en post-opératoire.

AU TOTAL

Chez une jeune fille de 18 ans, aménorrhéique primaire, présentant une absence de pilosité axillo-pubienne, le diagnostic de testicule féminisant a été porté sur l'aspect clinique et l'enquête familiale confirmée par le sexe génétique mâle et l'absence d'organes génitaux internes. La gonadectomie et l'histologie ont été pratiquées et ont prouvé que l'on était bien en présence de testicule féminisant. La jeune fille a été avertie qu'elle ne sera jamais réglée et qu'elle restera stérile; on lui a, bien sûr, caché son sexe génétique et son anomalie.

DEUXIEME OBSERVATION

Mlle LE... Françoise, 41 ans, célibataire, tante de Mlle V.P. Françoise, (testicule féminisant, cas de notre première observation), consulte début juillet 1970, le Dr CORDIER, parce qu'il a été découvert "une glande" chez sa nièce.

Histoire de la maladie

Evénement pathologique :

- Mlle LE... Françoise est opérée à l'âge de 10 ans par le Dr GAUDART D'ALLAINES pour hernie inguinale gauche, en fait il y eut ablation d'une gonade.

- Elle est réopérée à l'âge de 11 ans du côté droit pour le même motif. En fait il semble que cette 2^e intervention ait consisté simplement en une réintroduction de la gonade droite dans la cavité abdominale. Le compte-rendu opératoire est introuvable. Cependant, il semble établi par l'interrogatoire de la soeur que le Professeur GAUDART D'ALLAINES avait bien évoqué le diagnostic de testicule féminisant et que pour cette raison il s'est limité à une gonadectomie unilatérale et à une réintroduction dans l'abdomen de la 2^e gonade en raison d'une puberté non encore réalisée.

Age de début des caractères sexuels

- En l'absence de traitement hormonal post-opératoire à l'âge de 14 ans s'effectue un développement tout à fait normal des glandes mammaires.

- En même temps que se développe une pilosité pubienne en fait très peu importante

- Mais on note une absence de règles ou d'équivalents menstruels.

- La poussée de croissance a lieu normalement.

A l'heure actuelle cette malade dit jouir d'une excellente santé et ne présente aucun trouble.

A LA DATE DU Ier EXAMEN (voir photos)

- La morphologie est celle d'une femme normale hormis la discrétion de la pilosité
- Les seins sont d'aspect et de développement normaux pour l'âge
- La pilosité pubienne est rare
- La pilosité axillaire nulle

Examen des organes génitaux externes

- La vulve est normale (voir photo)
- Mais le vagin est petit, court de 2 à 3 cm environ
- La cytologie vaginale est strictement normale, avec de grandes cellules pycnotiques, semblant témoigner d'une activité endocrinienne normale.
- Au toucher rectal il n'y a pas d'utérus perceptible.

Les examens hormonaux urinaires effectués à la suite de ce Ier examen ont donné

les résultats suivants :

Créatinine 0,89g/24 heures

Prégnandiol 1 ng/24 heures

Phénolstéroïdes 5 µg/24 heures

17 stéroïdes 6mg/24 heures

F.S.H. positif à 3 u.s./24 heures

 négatif à 40 u.s./24 heures.

On conclue à l'absence d'activité lutéale significative. Les F.S.H. et les 17 C.S. ont des taux normaux. Le taux des Phénol-stéroïdes faible et une sécrétion oestrogénique très basse témoignent de l'existence d'une gonade.

Le tableau clinique et l'histoire de la maladie joints aux éléments familiaux déjà recueillis à l'occasion de l'enquête familiale faite au sujet de la nièce (1ère observation), le diagnostic évoqué est celui d'un TESTICULE FÉMINISANT. Il est confirmé par :

L'étude du sexe génétique, faite par le service du Pr. LEJEUNE. La formule chromosomique est 46XY. Il s'agit bien d'un sujet de sexe mâle.

On pose l'indication d'une gonadectomie qui est effectuée par le Dr BAUDET le 18/9/70 qui fait les constatations opératoires suivantes :

Il n'y a pas d'utérus, pas de glande génitale à gauche. A droite l'on retrouve au niveau du détroit supérieur un testicule appendu au ligament lombo-ovarien.

Le Dr BAUDET fait une castration droite.

L'étude histologique de la pièce opératoire donne les résultats suivants :

Les différents prélèvements effectués sur cette gonade de 3 cm de diamètre sont presque entièrement constitués par des tubes séminaux à épithélium cubique ou cylindrique. Les éléments sont souvent agencés en petites travées étroites aux cordons séparés par un stroma conjonctif scléreux abondant.

Il existe en plusieurs points des formations alvéolaires qui ont un épithélium stratifié et un contenu d'allure colloïde.

On retrouve à la périphérie des zones à structures de stroma pseudo-ovarien qui sont là encore infiltrées par des cordons de cellules ou par des petites formations tubulo-alvéolaires.

Il existe enfin une place de grandes cellules oxyphiles à cytoplasme légèrement granuleux et à noyaux réguliers.

On ne trouve nulle part de signe de malignité

CONCLUSION

Il s'agit donc de l'aspect typique d'un TESTICULE FEMINISANT comportant ici une zone mixte avec quelques formations d'allure folliculaire et un assez large territoire ayant la morphologie de cellules de Leydig. Cette tumeur ne présente ici aucun caractère de malignité.

AU TOTAL

Il s'agit d'une célibataire de 41 ans, opérée à l'âge de 10 ans, d'une hernie inguinale gauche, en fait d'une ablation de la gonade gauche, réopérée à l'âge de 11 ans pour réintroduction de la gonade droite, qui en dehors d'une aménorrhée primaire eut une puberté normale. Ce n'est que 30 ans plus tard que le diagnostic rétrospectif de TESTICULE FEMINISANT a été évoqué à la suite de l'enquête familiale faite à partir de la nièce (cas de la 1ère observation) diagnostic confirmé par l'étude du sexe chromosomique qui s'est avéré mâle 46XY, l'ablation de la gonade droite dont l'étude histologique confirme qu'il s'agit d'un TESTICULE FEMINISANT.

EVOLUTION

Les F.S.H. du 9.11.70 sont :

positifs à 40 U.S./24 heures

négatifs à 80 U.S./24 heures

Donc on constate une nette élévation des F.S.H. deux mois environ après castration.

COMMENTAIRES

I - GENEALOGIE ET GENETIQUE (voir figure 1)

Nous avons donc relevé 5 cas de testicules féminisants dans l'arbre généalogique sur lequel portent nos 2 observations .

Les 5 testicules féminisants ont tous été opérés

Les 2 cas de nos observations ont un Test de BARR négatif et un sexe génétique mâle 46XY.

Deux remarques s'imposent :

1.- C'est à partir de l'enquête familiale dont le propositus a été III₃
(1^èe observation) que nous avons pu savoir l'existence:

- . du cas III₂ dans la fraterie
- . des cas III₆ et III₇ dans la 3^èe génération
- . et surtout du cas II₅ (2^èe observation) opéré 30 ans auparavant pour hernie inguinale, en fait ablation d'une gonade, et réintroduction de la gonade opposée dans l'abdomen, qui sans l'enquête familiale serait passé inaperçue.

2.- L'étude génétique du testicule féminisant nous a appris que :

a) Les sujets atteints étant stériles, la transmission ne peut se faire par voie directe.

b) La transmission se fait par voie indirecte génétique à travers la lignée maternelle, comme le prouve la haute fréquence de l'atteinte des grands tantes et tantes maternelles, soit selon le mode récessif lié au chromosome X, soit selon le mode autosomique dominant.

Or nous constatons dans l'arbre généalogique (figure I) que la 3^e génération est constituée de :

.III₂, III₃, III₆, III₇, tous testicules féminisants

.III₁, III₄, III₅, garçons sains

. et de l'absence de femmes.

L'absence de femmes, conductrices potentielles de la tare, fait que l'on assiste, selon un hasard heureux, à l'extinction définitive de la tare dans cette généalogie.

La "malédiction" cesse.

II - CLINIQUE

Nos 2 cas ont été vus après la puberté.

1.- Les motifs de consultation sont différents d'une observation à l'autre. Dans la 1^{ère} observation la consultation a été motivée par une aménorrhée primaire chez une jeune fille de 18 ans dont la puberté apparue à l'âge habituel a été normale. Dans la 2^e observation, le diagnostic est évoqué, comme nous venons de le voir, dans les commentaires de la généalogie, à partir de l'enquête familiale. Il n'en demeure pas moins que le motif originel de la consultation a été 30 ans auparavant une hernie inguinale et que le Professeur GAUDART d'ALLAINES avait bien évoqué le diagnostic de testicule féminisant puisqu'il s'était limité à une gonadectomie unilatérale suivie un peu plus tard d'une réintroduction dans l'abdomen de la 2^e gonade. Quoiqu'il en soit dans les 2 cas les motifs de consultation, aménorrhée primaire, enquête familiale et hernie inguinale entrent bien dans les circonstances de découverte du syndrome.

2.- Le tableau clinique

Dans les 2 cas la morphologie pour l'âge est celle d'une femme normale hormis :

- . l'atrésie du mamelon
- . des aréoles peu pigmentées

- . l'absence de pilosité axillaire
- . l'absence de pilosité pubienne chez Mlle Fr. V.P..., sa discrétion chez Mlle Le...

Par ailleurs on note sur le plan de l'examen :

- . L'existence d'organes externes de type féminin avec :
 - dans les 2 cas un clitoris normal et une vulve normale
 - un vagin de profondeur relativement satisfaisant chez Mlle Fr. V.P... mais petit et court 2 à 3 cm chez Mlle Le...
 - et dans les 2 cas l'absence d'utérus.
- . Les organes génitaux internes sont de type mâle, existence de gonades dans l'abdomen.
- . Le psychisme est indiscutablement celui d'une femme chez Mlle Fr.V.P. Et chez Mlle LE... l'insertion sociale est normale. Mais si Mlle LE... est célibataire à 41 ans, on notera l'impact psychologique chez Mlle Fr. en raison de la stérilité bien que nous savons que par ailleurs elle aura une vie conjugale normale.

En conclusion, les circonstances de découverte, comme le tableau clinique coïncident point par point avec l'étude clinique du syndrome de testicule féminisant.

3.- Biologie

Notons tout de suite que les examens hormonaux urinaires n'ont pu malheureusement être effectués chez Mlle Fr. V.P. (1ère observation) et que chez Mlle LE... les épreuves dynamiques, Test de Thorn, freinage cortico-surrénal par la Dexaméthasone, action de la gonadotrophine chorionique sous freinage par la Dexaméthasone, n'ont pu être effectués également. Par la force des choses, donc, nous sommes contraints de nous limiter à commenter uniquement les résultats des examens de base chez Mlle LE... avant castration.

a) Le Prénandiol : 1 mg/24 heures

Le taux trouvé habituellement dans le testicule féminisant est un taux bas compris entre 1 et 2 ng/24 h. Donc le taux de 1 ng/24 h trouvé ici correspond aux chiffres habituellement trouvés.

b) Les 17-céto-stéroïdes : 6 mg/24 heures

Ils sont habituellement de l'ordre de 10 à 15 mg/24 h dans le testicule féminisant, mais l'on a rapporté des taux de 7 mg/24 h.

c) Phénoïstéroïdes : 5 μ g/24 h

Les chiffres habituels étant de 10 à 15 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$, la sécrétion oestrogénique est très basse mais semble uniquement due à l'existence d'une gonade unique car par ailleurs la cytologie vaginale est strictement normale et :

d) Les F.S.H. : positif à 3 U.S./24 h
négatif à 40 U.S./24 h

et 2 mois après castration :

F.S.H. : positif à 40 U.S./24 h
négatif à 80 U.S./24 h.

donc on constate une nette élévation des F.S.H. 2 mois après castration ce qui est habituellement observé dans le testicule féminisant.

4.- Anatomopathologie - Histologie

A - Anatomopathologie

Bien sûr le diagnostic opératoire a confirmé l'absence d'utérus et d'ovaires.

Dans le cas de Mlle LE..., la position primitive des gonades étaient inguinales comme dans 50 à 55% des cas dans le testicule féminisant et nous savons que tôt dans l'enfance, elle a subi une gonadectomie suivie d'une réintroduction de la gonade du côté opposé dans l'abdomen.

Dans la 1ère observation, les gonades sont en position abdominale, position retrouvée dans 35% des cas de testicule féminisant.

La morphologie évoquant des testicules normaux, de taille "grosse prune", la couleur blanchâtre, la consistance ferme et lisse de gonades trouvées dans la 1ère observation n'appellent aucun commentaire particulier, puisque l'ensemble correspond aux gonades généralement décrites dans le testicule féminisant.

B - L'histologie

Dans les 2 observations, l'étude histologique des gonades montre l'abondance des tubes séminifères, ne subissant aucune ébauche de maturation, cette abondance nous l'avons vue est fréquente dans le testicule féminisant. Le tissu interstitiel est peu abondant dans la 1ère observation, il est scléreux et abondant dans la 2è observation, le premier aspect comme le second se retrouvent, nous le savons, dans le testicule féminisant. Le stroma pseudo-ovarien sans dérivés folliculaires retrouvé en périphérie dans la 2è observation est parfois constaté dans le testicule féminisant.

Au total, l'étude histologique a bien confirmé le diagnostic de testicule féminisant.

CONCLUSIONS

Deux observations nous ont donné l'occasion de faire une brève étude du syndrome du testicule féminisant. Il s'agit d'une entité clinique bien définie constituant une forme particulière de pseudo-hermaphrodisme mâle.

Maladie relativement rare, puisque l'incidence varie de 1 cas sur 20.000 naissances (PRADIER) à 1 cas sur 130.000 naissances (R.R. RACE, RUTH SANGER et Coll.) son caractère héréditaire fait ressortir l'intérêt de l'enquête génétique qui peut faire découvrir des cas passés inaperçus jusque là comme nous l'avons fait à propos de notre deuxième observation.

Le diagnostic positif est habituellement simple chez une jeune fille ou chez une jeune femme consultant pour une aménorrhée primaire, une stérilité ou l'impossibilité d'avoir des rapports sexuels normaux et le syndrome de testicule féminisant sera évoqué devant une triade comportant :

- . absence congénitale de vagin ou absence de col utérin
- . pilosité axillo-pubienne rare ou inexistante
- . tuméfactions inguinales ou labiales

On confirmera le diagnostic par :

- 1.- L'étude des antécédents familiaux
- 2.- La détermination du sexe génétique masculin
- 3.- Les dosages hormonaux de base

- . Le taux des oestrogènes s'échelonnant habituellement de 10 à 15 µg/24h constituant un chiffre moyen pour une femme.
- . Le taux des 17-céto-stéroïdes neutres totaux urinaires, le plus souvent de l'ordre de 10 à 15 mg/24 h. constitue un taux un peu élevé pour

- une femme et normal pour un homme.
- Le taux des F.S.H. est souvent normal
- Le taux de prégnandiol est bas dans la plupart des cas
- Le taux de D.H.A. (Déhydroépiandrosterone) paraît normal

4.- La coelioscopie ou la laparotomie permettent de connaître les données macroscopiques. Mais fait essentiel, l'élément anatonique primordial, c'est-à-dire l'ABSENCE de COL et de CORPS UTERIN sera confirmée.

5.- L'examen histologique des gonades

Les testicules féminisants ressemblent à ceux d'un testicule ectopique d'un garçon immédiatement avant la puberté.

Le syndrome de testicule féminisant dans sa forme habituelle ne peut se confondre avec aucun autre et la seule difficulté pratique concerne les 15% de testicules féminisants qui ont des poils, car alors se posera le problème de diagnostic différentiel avec le syndrome de ROKITANSKY-KUSTER-HAUSER, 10 fois plus fréquent et caractérisé par des cornes utérines non canaliculées et une aplasie vaginale.

L'étude biologique du testicule féminisant a permis de tirer les conclusions suivantes :

1.- L'élévation des F.S.H. après ablation des testicules, en dehors de tout traitement substitutif, implique la suppression d'un régulateur de l'activité hypophysaire et prouve que les testicules étaient les seules gonades fonctionnelles.

2.- La chute des oestrogènes, après castration, jointe aux résultats des épreuves dynamiques : doublement du taux des oestrogènes, après freination par la Dexaméthazone et injection de gonadotrophine chorionique, prouvent que les oestrogènes sont sécrétés par les testicules, responsables de l'oestrogénisation vaginale et non par les surrénales.

3.- Une partie importante des 17.C.S. est d'origine gonadique

4.- La testostérone plasmatique a une origine testiculaire prépondérante.

Tous ces résultats montrent que le testicule est fonctionnel.

L'étude biologique a montré que la fonction androgénique dans le testicule féminisant est normale et que l'anomalie du métabolisme périphérique de l'hormone pouvait être considérée comme le reflet biochimique de l'insensibilité des récepteurs aux androgènes.

L'attitude thérapeutique est dictée par les données de l'anatomopathologie et de la pathogénie.

Après la puberté, le risque de dégénérescence maligne entraîne l'indication de la castration bilatérale. Elle sera suivie d'une oestrogénothérapie de remplacement.

Enfin, comme il s'agit de sujets se sentant et se comportant "en femme" il faut leur cacher leur anomalie et surtout leur sexe génétique, tout en les prévenant du caractère définitif de leur stérilité et de leur aménorrhée.

Il ressort de l'ensemble de cette étude notre préférence pour des raisons pathogéniques et anatomiques pour la dénomination de KLOTZ "Testicules non virilisants".

Ainsi donc, si l'étude du syndrome "Testicules non virilisants" a bénéficié des progrès de la cytogénétique, Test de Barr, caryotype 46 XY, qui confirment le sexe mâle du sujet, le mode de transmission de la maladie n'est pas encore bien connu puisque l'on continue, faute de mieux, à admettre les deux hypothèses celle de la transmission autosomique dominante ou celle de la transmission récessive liée à l'X. Les recherches en cours permettront peut-être, un jour, de trancher entre ces deux théories.

Les multiples travaux actuels sur la testostérone et la nature du récepteur androgénique devraient permettre de cerner encore davantage le mécanisme intime et la nature du syndrome.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur LE LORIER

Professeur CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALBEAUX L.FERNET M., BELLOT L., CANET L., DERIBREUX J., GELINET M., ROMANI J.D.
Le syndrome de féminisation testiculaire
L'année endocrinologique, 1967 p.147-156, Ed. Masson Paris.
- 2 - ANDERSON K.M., LIAD S.
Selectiv retention of dihydrotestosterone by prostatic nuclei
Nature, 1968, 219, 227.
- 3 - ARMSTRONG C.N.
Diversities of sex
British Med. J. 1, 1173, 1955.
- 4 - ASPILLAGA M.J., NEU R.L., GANDNER L.I.
Chromosomal endoreduplication in a case of testicular feminization
Lancet, 1, 937, 1964.
- 5 - AUBERT L., ARROYO H., MERCIER M., CLAIR O.
Féminisation testiculaire et daltonisme
Presse Médicale 75, 46, 4 Novembre 1967, p. 2311-2314.
- 6 - AUBERT L., ARROYO H., MERCIER M.
La hernie inguinale des petites filles
Concours Médical 89, 47, 25 nov. 1967.
- 7 - AUBERT L., ARROYO H.
Etiologie des aménorrhées primaires p. 30, 30 Mars 1968,
Assises Départementales de Médecine, XXIII, 26, 1 Ed. l'Expansion
- 8 - AUBERT L., ARROYO H., MERCIER M.
Le testicule féminisant
Médicorama n° 92 Mars 1970.
- 9 - BARBER H.W., PROZER R., CHIFFELLE T.L.
The testicular feminizing syndrome (a type of male pseudo-hermaphroditism)
report of a case.
Obst. Gynec. 19, 269, 1962.
- 10 - BARJON P., CRASTES de PAULET A., PAGESA, SCHOLLERS, FLOCH H., JAMBON F.
Etude biologique d'une observation de testicule féminisant
Ann. Endo. 26, 569, 1964.

- 11 - BARNO A.
Testicular feminization syndrome
in male pseudo hermaphrodites
Am. J. Obst. Gynec. 84, 710, 1962.
- 12 - BARR M.L.
The skin biopsy test of chromosomal sex in clinical practices
Anat. Rec. 121, 387, 1955.
- 13 - BARTLETT D.J., GRANT J.K., PUGH M.A., AHERNE W.
A familial feminizing syndrome
The J. of Obst. and Gynec. of the British Commonwealth 1968, 75, 2, 199.
- 14 - BAULIEU E., MAUVAIS JARVIS P., ROBET P.
Différences du métabolisme des androgènes chez l'homme et chez la femme
Entret. de Bichat, Biologie 677 1964.
- 15 - BEATTY D.C., CHAMP C.J., SWYER G.I.M.
A case of male pseudohermaphroditism
British. Med. J. 1, 1369, 1953.
- 16 - BERGMAN S., REITALU J., SUNDEN B.
Male pseudohermaphroditism in two sisters
Act. Obst. Gynec. Scandinav. 42, 138, 1963.
- 17 - BLANCHARD R.
Testicule féminisant
Thèse Nancy 1961.
- 18 - BLEYER L.F.
Pseudohermaphroditism. Report of two cases in a family
Am. J. Surg. 76, 443, 1948.
- 19 - BOCKKOWSKI K.
Genetical studies in testicular feminization syndrome
Journal of Medical genetics
Vol. 5, n° 3, Septembre 1968, p. 181-188.
- 20 - BORCHI A., PACI P., TARCHIANI G. et ZURLIA (Florence)
Syndrome du testicule féminisant. Nouvelle forme eunuchoïde hypergonadotro-
phique.
Revue Française Endo. Clin. 9, 6 Nov.-Déc. 1968, p. 477-486.
- 21 - BOTELLA, LLUSIA J., NOGALES F.
Über das syndrom des pseudohermaphroditismus masculinus mit Totaler Femini-
sierung
Arch. Gynäk. 182, 675, 1953.
- 22 - BOUREAU M.
Hernie inguinale de l'ovaire
La Revue du Praticien 11 Fév. 1969. XIX, 5 p. 585-589.

- 23 - BRICAIRE M., THOYER, ROZAT J.
A propos d'une observation de pseudohermaphroditisme masculin du type testicule féminisant
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 10, 130, 1958.
- 24 - BRUCHOVSKY H., WILSON J.D.
The conversion of testosterone to 5 alpha androstan 17 beta ol-3 one by rate prostate in vivo and in vitro
Jour. Chem. Biol. 1968, 243, 2012.
- 25 - BRUCHOVSKY N., WILSON J.D.
The intranuclear binding of testosterone and 5-alpha androstan 17-beta ol-3 one by rate prostate
Jour. Biol. Chem. 1968, 243, 5953.
- 26 - BRUNI B., (Turin Italie)
Considérations cliniques sur une longue durée de temps, à propos d'un cas de testicule féminisant.
Arch. Soc. Med. 1966, 122, 2 p.105-117.
- 27 - BUCHOLZ R., NOCKEL L. NOCKEW
Über die ausscheidung von Keimdrüsensteroiden, Nebennierensteroiden
Arch. Gynäk. 198, 412, 1963.
- 28 - BURGER H.G., KENT J.R., KELLIE A.E.
Determination of testosterone inhuman peripheral and adrenal veinous plasma
J. Clin. Endoc. 24, 432, 1964.
- 29 - BURGENISTER J.J.
Contribution à l'étude d'un type familial d'intersexualité
J. Gén. Humaine, 2, 51, 1953.
- 30 - CARLIZZAL
Feminilizzazione testicolare (S. di Morris) in "La ricerca cromosomica nelle malformazioni congeniti di interesse medico-sociale
1968, p.44-45, Ed. Istituto Italiano di Medicina Sociale ROME
- 31 - CARMICHAEL R., OLDFIELD D.C.
A case of complete male pseudohermaphroditism with intra abdominal teratoma testis
J. Path. Bact. 39, 617, 1934.
- 32 - CAVALLEPO C., ZARDI F.
Male hermaphroditism in three siblings
A.M.A. Arch. Path. 55; 142, 1953.
- 33 - CHARREAU E., VILLEE C.A.
Steroid metabolic pathways in feminizing testicular tissue
Journ. Clin. End. Met. 28 Déc.1968, p.1741-1746.

- 34 - CHOMETTE G., MONTSAINGHEON A., AURIOL M., PINAudeau M.Y., BROCHERIOUC
Androblastome et testicule féminisant
Sté Anat. Paris 9.3.1967.
- 35 - CHU E.M.Y., GRUMBACH M.M.
Karyotypic analysis of a male pseudohermaphroditism with syndrome feminizing
testis
J. Clin. Endo. 20, 1609, 1960.
- 36 - CORNET L., GOURILLON H., LECHTENBERGER R.P.
Testicule féminisant. Etude d'une observation de 3 "soeurs"
Presse Médicale 71, 2099, 1963.
- 37 - DAINU J.A., TSCHERTKOFF V., AKHAVAN T.H., OBER W.B.
Leydig cell tumor of testis in male pseudohermaphrodite with testicular
feminization
New York J. Med. 63, 2258, 1963.
- 38 - DAVID R.R., WIENER M., ROSS L., LANDAU R.L.
Steroid metabolism in the syndrome testicular feminization
J. Clin. Endo. 25, 1393, 1965.
- 39 - DELAGENIERE P.
Anomalies des organes génitaux
Ann. Gynéc. Obst. 51, 57, 1899.
- 40 - DESPHANDE N., WANG D.Y., BULBROOK R.D., Mc MILLAN M.
Hormone studies in cases of testicular feminization
Steroids 6, 437, 1965.
- 41 - DIECKE W.
Die Antiken Hermaphroditismus
Zbl. Gynak. 23, 294, 1957.
- 42 - DOREMAN R.I.
Stop press lecture. Second International Congress of Endocrinology
London August 1964.
- 43 - DRAY F.
Mesure de la testostérone du plasma veineux périphérique chez l'homme
adulte par une technique de double dilution isotopique
Bull. Soc. Chim. Biol. 47, 2145, 1965.
- 44 - DRAY F., REINBERG A., SEBAOUN J.
Rythme biologique de la testostérone libre du plasma chez l'homme adulte
sain; existence d'une variation circadienne
C.R. Acad. Sc. Paris 261, 573, 1965.
- 45 - DROBJNAK P., LONGHINO N., MIKULICIC V., PROSENJAK M., TAJIC M., TEPAVCEVIC I.
Unten Beobachtungen über biosynthese der Sexualhormon bei 4 Fällen von testikü-
larer Feminisierung
Arch. Gynäk. 198, 421, 1963.

- 46 - ERNOULD H., STEENBRUGGEN A.
Un cas de pseudohermaphrodisme mâle et son traitement
Ann. Endoc. 17, 490, 1956.
- 47 - FEDERMAN D.D.
Testicular feminization. In "Abnormal sexual development"
1967 Ed. Saunders Company (Philadelphia et Londres) p.105-111.
- 48 - FIEUX
Anomalies du développement des organes génitaux
J. Med. Bordeaux 502, 1871.
- 49 - FINKELSTEIN M., FORCHIELLI E., DORFMAN R.I.
Estimation of testosterone in human plasma
J. Clin. Endoc. 21, 98, 1961.
- 50 - FLOR F.S., SCHADT D.C., BENZ J.B.
Testicular feminization syndrome. Clinical and Pathological findings in
two cases in siblings
J.A.M.A. 181, 375, 1962
- 51 - FRENCH F.S., BAGGETT B., VAN WYCK J.I., TALBERT L.H., HUBBARD W.R., JOHNSTON
WEAVER R.P., FORCHIELLI E., RAO G.S., SARDA I.R.
Testicular feminization : clinical morphological and biochemical studies.
J. Clin. Endoc. 25, 661, 1965.
- 52 - GASPAR M.R., KIMBER J.M., BERZAW K.A.
Children with hernias, testes and female external genitalia
Am. J. Dis. Child. 91, 542, 1956.
- 53 - GANS S.L., RUBIN C.L.
Apparent female infants with testes hernias
Am. J. Dis. Child. 194, 82, 1962
- 54 - GAYRALL, BARRAUD M., CARRIE J., CANDEBAT L.
Pseudohermaphrodisme à type de testicule féminisant. Onze cas.
Etude hormonale et étude psychologique.
Toulouse Méd. 61, 637, 1960.
- 55 - GHNASSIA J.P.
Le testicule féminisant (à propos de 5 observations)
Thèse de Paris, 1966, Ed. AGEMP, 8 Rue Dante, Paris.
- 56 - GHNASSIA J.P., DRAY F., MOWSZOWICZ I., SEBAOUN J., DELZANT G., THERVET F.,
GILBERT-DREYFUS
L'exploration de la fonction leydigienne du testicule féminisant
Annales d'Endocrinologie 28, Mai-Juin 1967, p. 368-374.
- 57 - GILBERT DREYFUS
Les pseudohermaphrodismes masculins in :
Actualités Endoc. Pitié, Paris 1960, Edit. de Méd. Pratique.

- 58 - GILBERT DREYFUS, SEBAOUN J., DRAY F., GHNASSIA J.P.
Réflexions sur le testicule féminisant
Gazette des Hôpitaux 10 Juin 1967, p. 885-889.
- 59 - GILBERT DREYFUS
Le point de vue de l'endocrinologue. in "Le malentendu du deuxième sexe"
par Lilar S., Ed. Presse Univ. de Franç. 1969.
- 60 - GIUSTI A.
La pseudohermaphroditismo maschile familiare ed effetti su di esso della
castrazione chirurgica
Ann. Ital. Chir. 25, 23, 1948.
- 61 - GOLBERG M.B., MAXWELL A.F.
Male pseudohermaphroditism proved by surgical exploration and microscopic
examination. Case report with speculation concerning pathogenesis.
J. Clin. Endo. 8, 367, 1948.
- 62 - GORDON G.B., MILLER, BENSCH K.G.
Electron microscopic observations of the gonad in the testicular feminization
syndrome
Lab. Invest. 13, 152, 1964.
- 63 - GRANTON A., YANNOTTIS
Deux "soeurs" androgynoides. Etude clinique et biologique.
Presse Médicale 65, 2180, 1957.
- 64 - GREEN O.C., MILLER R.R., GARCIA O., HAMWIT G.
Virilising male pseudohermaphroditism. Association with abnormal testicular
function
Journ. Clin. End. Met. 29 Mai 1969, p. 728-736.
- 65 - GRUMBACH M.M., BARR M.L.
Cytologic tests of chromosomal sex in relation to sexual anomalies in man
Recent Prog. Horm. Res. 14, 255, 1958.
- 66 - HAIN A.M., SCHOFIELD J.E.
A case of intersexuality. A clinical and hormonal study.
J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 54, 97, 1947.
- 67 - HARBONNIE R.
Etude hormonologique à propos d'un cas de testicule féminisant
Thèse Médecine Lille 1960.
- 68 - HAUSER G.A.
Testikulare Feminisierung in die intersexualität
Ed. OVERZIER C., STUTTGART p. 261, 1961.
- 69 - HAUSER G.A., KELLER M., KOLLERT T., WENNER R., GLOOR F.
Testikular feminisierung bei Erwachsenen
Schweiz Med. Wehr 87, 1573, 1957.

- 70 - HENRION R.
Le syndrome de testicule féminisant
Gyn. Obst. 62, 505, 1963.
- 71 - HOLLANDER N., HOLLANDER V.P.
The microdetermination of testosterone in human spermatic vein blood;
J. Clin. Endoc. 18, 966, 1958.
- 72 - HORTON R., ROSNER J.M., FORSHAM P.M.
Studies of testosterone metabolism in man
Clin. Res. 12, 116, 1964.
- 73 - HORTON R., SHINSAKO J., FORSHAM P.H.
Testosterone production and metabolic clearance rates with volumes of
distribution in normal adult men and women
Act. End. 48, 446, 1965.
- 74 - HUDSON B., COGHLAN J.F., DULMANIS A., WINTOURI, EYKEL I.
The estimation of testosterone in biological fluids in Testosterone
in plasma
Aust. J. Exp. Bio. Med. Sci. 41, 235, 1963.
- 75 - HUDSON B., COGHLAN J.P., DULMANIS A., WINTOURM
The measurement of testosterone in biological fluids in the evaluation
of androgen activity
Proc. Id. Int. Cong. Endo. London 1964.
- 76 - IKKOS, TILLINGER K.G., WESTMAN A.
Testicular feminization
Acta Endoc. 32, 222, 1959
- 77 - JACOBS P.A., BAIKIE A.G., COURT BROWN W.M., ROY J.R., STEWART J.S.S.
LENNOX
Chromosomal sex in the syndrom of testicular feminization
Lancet 2, 591, 1959.
- 78 - JAGIELLO G.
Prevalence of testicular feminization
Lancet I, 329, 1962.
- 79 - JONES H.W. Jr., SCOTT W.W.
Hermaphrodism genital anomalies and related endocrin disorders
Baltimore Williams and Wilkins 1958.
- 80 - JOST A.
Etudes d'embryologie et de physiologie génitales chez le lapin
Anna. Endo. 4; 221, 1943
- 81 - JAYLE M.F., DRODOWSKY M., GENET P.
Physiologie et exploration de la fonction endocrinienne du testicule
E.N.C. 9, 1969, 10032 A 10, pp.7-8

- 82 - KAPLAN S.A., SNIDERS W.M., LITTLES
Hernies inguinales chez la fille et syndrome de testicule féminisant
Amer. J. Dis. Child. 1969, 117-243.
- 83 - KASEN N., MORRIS J.M.L.
Steroid synthesis in cryptorchid testes of 3 cases of the testicular feminization syndrome
Am. J. Obst. Gynec. 91, 102, 1965.
- 84 - KENDALL B., LOWENBERG L.S.
Testicular feminization. Report of two cases occurring in siblings
Obst. Gynec. 20, 551, 1962.
- 85 - KESSLER A.
Über einen weiteren fall von totaler testikularer feminisierung mit stielgedrehter hydrosalpinx
Geburtsch Frauenhkd, 19, 508, 1959
- 86 - KIKA K., SUZUKI M., KANTATSU Y.
Endocrinological aspects of a case of a male pseudohermaphroditism
Gynecologia 143, 33, 1957.
- 87 - KIRSCHHOFF H.
Männlicher solizwitter mit totaler Verweiblichung Testikuläre Feminisierung
Med. K. i, 53, 1636, 1958.
- 88 - KIRCHNER M.A., LIPSETT M.B., COLLINS D.R.
Plasma Ketosteroids and testosterone in man : a study of the pituitary testicular axis
J. Clin. Juvest. 44, 657, 1965.
- 89 - KOLLER Th.
Eine seltene Beobachtung von Pseudohumaphrodistismus masculinus
Schweiz. Med. Wschr. 24, 191, 1943
- 90 - KONIG P.A.
Genilisch endokrinologische und psychosexuelle problem bei testikulärer feminisierung
Geburtsch Franenhkd, 20, 166, 1960.
- 91 - KORENMAN S.G., LIPSETT M.B.
Is testosterone glucuronoside uniquely derives from plasma testosterone
J. Clin. Invest. 43, 2, 125-1964.
- 92 - KORENMAN S.G., LIPSETT M.B.
Physiologically inactive testosterone derivation from endrostenedione with immediate conversion to the glucuronoside
Prof. Endoc. Soc. 46th Meet. San Francisco June 1964, Abstract 89.

93 - LENZ W.

Quelques remarques au sujet du travail de TAILLARD et A. PRADER "Etude génétique du syndrome de féminisation testiculaire totale et partielle" J. Génét. Hum. 8, 199, 1959

94 - LEOPOLD

Ein männlichen Scheinzwitter
Arch Gynäk 8, 487, 1875.

95 - LUBS H.A., VILAR O., BERGENSTAL P.M.

Familial male pseudohermaphroditism with labial testes and partial feminization. Endocrine studies and genetic aspects
J. Clin. Endoc. 19.1.100, 1959

96 - MAC KUSICK V.A.

On the X chromosome of man Quart.
Rev. Biol. 37, 69, 1962

97 - Mac KUSICK V.A.

Testicular feminisation syndrome. "in Mendelian inheritance in man"
1966, p.278-279, Ej. Williamsheine mann medical Books Ltd London

98 - MARSHALL H.K., HARDER H.I.

Testicular feminizing syndrome in male pseudohermaphrodite. Report of 2 cases in identical twins
Obst. Gynec. 12, 284, 1958.

99 - MARTINEZ MONTES E.A., BAGNATI E.P.

Síndrome de feminization testicular. Aspectos endocrino y anatomoclinicos
Prensa Med. Argent. 46, 394, 1959

100 - MASICA D.N. et All.

Foetal sex hormones and cognitive patterns : studies in the testicular feminizing syndrome of androgen insensitivity
Johns Hopkins Med. J. 12, 4 Janvier 1969, p.34-43

101 - MAUVAIS JARVIS P., FLOCH H.M., BERCOVICI J.P.

Studies on testosterone metabolism in human subjects with normal and pathological sexual differentiation
Journ. Clin. End. Med. 28, 1968, pp.460-471

102 - MAUVAIS JARVIS P., BERCOVICI J.P., GAUTHIER F.

In vivo studies on testosterone metabolism by skin of normal males and patients with the syndrome of testicular feminization
Journ. Clin. End. Mét. 29 Mars 1969 p. 417-420.

103 - MAUVAIS-JARVIS P., BERCOVICI J.P., CREPY O., GAUTHIER F., FLOCH H.H.

Relations entre le métabolisme extra-hépatique et le mode d'action de la testostérone. in "Métabolisme périphérique et transport humoral des hormones thyroïdiennes et stéroïdes".
1969 p. 181-199 Ed Doin, Paris.

- 104 - MAUVAIS JARVIS P.
Evolution dans la conception du récepteur androgénique
Presse Médicale 77, 32, 28 Juin, 1969, p.1128
- 105 - MAUVAIS JARVIS P., BERCOVICI J.P.
Le syndrome de féminisation testiculaire, essai d'interprétation physiopathologique
Annales Méd. Interne Déc.1969, 120, 12 p.817-826.
- 106 - MAUVAIS JARVIS P., BAUDOIN, BERCOVICI J.P.
In vivo studies in progesterone metabolism by human skin.
Journ. Clin. Endoc. Metabol. 29, 12 Déc.1969, p.1580-1585.
- 107 - MICLER O.J.
Faits non publiés, cités par MORRIS et MAHES, 1962.
- 108 - MISHELL D.R.
Familiar intersexuality : a report of three usual cases
Am. J. Obst. Gynec. 35, 950, 1938.
- 109 - MITTWOCH U.
Testicular feminization in "Sex chromosomes"
1967 Ed. Acad. Press New-York-London p.130-131
- 110 - MOHADJENI H.
Contribution à l'étude du testicule féminisant
Thèse Médecine Paris 1962.
- 111 - MOLINOFF S.J., ARMSTRONG M.V.
Testicular feminization. Viewed in the context of intersex.
Am. J. Obst. 83, 382, 1962.
- 112 - MONEY J., ERHARDT A.A. and MSCICA D.W.
Fetal feminization induced by androgen insensitivity in testicular feminizing syndrome. Effet on marriage and maternatism. Johns Hopkins Medical Journal, Baltimore 123, Sept. 1968 p. 105-114
- 113 - MOORE K.L.
Syndrome of testicular feminization. in "the sex chromatic"
Ed. W.B. Saunders Company 1966, Philadelphie Londres p.438
- 114 - MORRIS J.M.L.
Syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodite
Am. J. Obst. Gynec. 65, 1192, 1953.
- 115 - MORRIS J.M.L., MAHESH V.B.
Further observations on the syndrome "Testicular feminization"
Am. J. Obst. Gynec. 87, 731, 1963
- 116 - MOWSZOWICZ I.
Mesure du glucuronoside de testostérone urinaire par une méthode de double dilution isotique. Résultats chez 4 sujets normaux et 4 sujets atteints de maladie de Klinefelter. Thèse Médecine Paris, 1965.

- 117 - NEHER R.
Ein neuartiges Glykol aus Hodengewebe (+1,4 - Diphenylbutan-2,3-diol)
HELV. Chim. Acta 46, 1083, 1963.
- 118 - NEHER R., KAHNT F.W., ROVERSI G.D., BOMPIANI A.
Steroid transformation in vitro by testicular tissue from two cases of testicular feminization
Act. Endoc. 49, 177, 1965.
- 119 - NEUMAN N., PIERSON M., LESURE I., PIERSON P.
Testicule féminisant
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 11, 387, 1959.
- 120 - NETTER A., LUMBROSCO P.
Le testicule féminisant
in Act. End. Pitié, 1960 (Expansion Ed.)
- 121 - NETTER A., LUMBROSCO P., YANEVA M., BELAICH J.
Le testicule féminisant
Ann. Endoc. 19, 994, 1958.
- 122 - NEUBECKER R.D., THEISS E.A., SERTOLI
Sertoli cell adenomas in patients with testicular feminization¹
Am. J. Clin. Path. 38, 52, 1962.
- 123 - NILLSON I.M., BERGMANS, REITALUT, WALDENSTOM J.
Hemophilia A in a "girl with male sex-chromatin pattern
Lanat. 2, 264, 1959.
- 124 - NORTHCUTT R.C., ISLAND D.R., LIDDLE G.W.
An explanation for the target organ unresponsiveness to testosterone in the testicular feminization syndrome
Journ. Clin. End. Met. 29 Mars 1969 pp.422-425.
- 125 - NOVAK J.
Testicular tubular adenoma in two sisters
Am. J. Obst. Gyn. 45, 856, 1943.
- 126 - NOWAKOWSKI H., LENZ M.
Genetic aspects in male hypogonadism
Rec. Progr. Horm. Res. 17, 53, 1961.
- 127 - NUNEZ A.O., FERNANDEZ M.F., CASABON A.
Pseudohermaphroditismo masculino hereditario
Rev. Clin. Esp. 77, 386, 1960.
- 128 - OHNO S.
On so-called six determining factors and the act of sex determination p. 153, 1967; In "Sex chromosomes and sex linked genes"
Ed. T. Nann. Cambridge, vol.1, Traduction Française par Palevody, 1969, Ed. Gauthier-Villars.

- 129 - OLES N.
Ein Klinischer Beitrag zum Problem des Hermaphroditismus masculinus
Zbl. Gynäk. 80, 1877, 1958.
- 130 - PEREZ-PALACIOS G., PEREZ A.E., JAFFE R.B.
Steroid biosynthesis and metabolism in testicular feminization syndrome (TFS). In :
Excerpta Medica, Third International Congress of Endocrinology Mexico
D.F. June 30, July 5, 1968.
Ed. Excerpta Medical Foundation
- 131 - PEREZ PALACIOS G., KENNETH G., LAMONT, PEREZ A.E., JAFEE R.B., PIERCE B.G.
De novo formation and metabolism of steroid hormones in feminizing testes
Biochemical and ultrastructural studies : Journ. Clin. End. Mét. 29 Juin
1969, pp.786-800.
- 132 - PERKINS C.C.
Hereditary genitalism
Am. J. Surg. 21, 104, 1933.
- 133 - PETERSON G., BONNIER G.
Inherited sex mosaic in man
Hereditas 23, 49, 1937.
- 134 - PHILIPP E., STAEMMLER H.H., STANGE H.H.
Der männliche Scheinzwitter mit totaler Verweiblichung
Deutsch. Med. Wschr. 80, 1721, 1955.
- 135 - PION R.I., DIENAM W.J., LAMBE J., MOORE J.G., FRANKLAND M.Y., SIMMER H.H.
Testicular feminization
Am. J. Obst. Gynec. 93, 1067, 1965.
- 136 - PLATE W.P.
Testicularie feminizatie
Med. T. Geneesk. 105, 1666, 1961.
- 137 - POLAILLON
Observation d'hermaphrodisme
Bull. Soc. Obst. Gynec. 123, 1891.
- 138 - PRADER A.
Gonadendys genesi und testikuläre feminisierung
Schweiz Med. Wschr. 87, 278, 1957.
- 139 - PUCK T.T., ROBINSON A., TIJO J.H.
Familial primary amenorrhea due to testicular feminization. A human
gene affecting sex differentiation
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103, 192, 1960.
- 140 - REFORZO-MEMBRIVES J., ROCCA D.Z., PINTO R.M., LUCHETTIS E.
El síndrome de Intersexualidad con testículo feminizante
Prensa Med. Argent. 45, 561, 1958.

- 141 - RIONDEL A., TAIT J.F., GUT M., TAIT S.A.S., JOACHIM E., LITTLE B.
Estimation of testosterone in human peripheral blood using 35 S thiosemi-
carbazide.
J. Clin. End. 23, 620, 1963.
- 142 - RIVAROLA M.A., SAEZ J.M., MOYER W.F., KENNY F.M., MIGEON C.J.
Etude sur les androgènes dans le syndrome de pseudohermaphrodisme mâle
avec féminisation testiculaire
The Journ. Clin. End. Met. 27, 3 Mars 1967.
- 143 - SACHS L., DANON M.
The diagnosis of the sex chromosome in human tissues
Genetica 28, 201, 1956.
- 144 - SALASSA R.M., PARIS J., MATTOX U.R., MASON H.L., ALBERT A.
Endocrine studies in a case of male pseudohermaphroditism : testicular
feminization
J. Clin. End. 21, 506, 1961.
- 145 - SCHARPLATZ A.
Zur Frage der mütterlichen Androzönese im Vererbungsgang der testikulären
Feminisierung
Schweiz. Med. Wschr. 91, 371, 1961.
- 146 - SANGER R., TIPPET P., GAVIN J., GOOCH A., RACE R.R.
Inheritance of testicular feminization syndrome : some negative linkage
findings
Journ. Med. Genet. 1969, 6, 26, pp.26-27.
- 147 - SCHAUKELL K.W., STANGE H.H.
Klinische Konstitutionsbiologische histologische Untersuchungen beim Pseudo-
hermaphroditismus masculinus internus mit totaler Verweiblichung
Zbl. Gyn. 78, 1449, 1956.
- 148 - SCHILLER W.
Congenital and acquired sex changes
Internat. Clin. 3, 86, 1940.
- 149 - SCHNEIDER R.W., VAN OMME R.A., HOERR S.O.
Hereditary occurrence of testes and absence of sexual hair in amenorrheic
women : type of hermaphroditism
J. Clin. End. 12, 423, 1952.
- 150 - SCHREINER W.E.
Über eine hereditäre Form von pseudohermaphroditismus masculinus (Testikuläre
Feminisierung)
Geburtsch. Frauenhkd. 19, 1110, 1959
- 151 - SCHLUTZE G.K.F.
Pseudohermaphroditismus externus et internus
Zbl. Gyn. 54, 3170, 1930.

- 152 - SCHWABE A.D., SOLOMON D.H., STOLLER R.I., BURNHAM I.P.
Pubertal feminization in a genetic male with testicular atrophy and normal urinary gonadotrophin.
J. Clin. End. 22, 839, 1962.
- 153 - SEBAOUN J., DRAY F., KOWSZOWICZ I., DELZANT G., GILBERT-DREYFUS
Etude sur la fonction androgénique dans 3 cas de testicule féminisant
Act. End Pitié 1966, Expansion Ed.
- 154 - SEGRE E.J., KLAIBER E.L., LOBOT SKY J.
Hirsutism and virilizing syndromes
Am. Rev. Med. 15, 315, 1964.
- 155 - SHARMA D.C., DOREMAN R.I., SOUTHERN A.L.
Steroid biosynthesis in vitro by feminizing testes
Endocrinology 76, 966, 1965.
- 156 - SIBILLA A., GOGHI I.
Considerazioni su due casidi "cryptochidismo femminilizzante"
Riv. Obst. Gin. 17, 540, 1962.
- 157 - SIMMER H.H., PION R.J., DIGNAM W.J.
Testicular feminization
Springfield Illinois 1965, Charles C. Thomas Edit.
- 158 - SNOECK J., TAGNON R., CORDIER N.
Etude clinique et biologique d'un cas de pseudohermaphrodisme mâle
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 4, 627, 1952.
- 159 - SOUTHERN A.L., ROSS H., SHARMA D., GORDON G., WEINGOLD A.B., DOREMAN R.I.
Plasma concentration and biosynthesis of testosterone in the syndrome of feminizing testes
J. Clin. End. 25, 518, 1965
- 160 - SOUTHERN A.L., SAITO A.
The syndrome of testicular feminization. E report of 3 cases with chromatographic analysis of the urinary neutral-17-Ketosteroids.
Am. Inter. Med. 55, 125, 1961.
- 161 - SOUTHERN A.L., SHARMA D.C., ROSS H., SHERMAN D.H., GORDING G.
Plasma concentration and biosynthesis of testosterone un the syndrome of feminizing - testes
Bull. N.Y. Acad. Med. 40, 86, 1964.
- 162 - SOUTHERN A.L., TOCHIMOTO S., CAMMODY N.C., ISURUGI K.
Plasma production rates of testosterone in normal adult men and women, and in patients with syndrome of feminizing testes
J. Clin. End. 25, 1441, 1965.

- 163 - SPURNY J., UIM R.
Testikular feminisierung bei Geschwistern
Wien. Med. Wschr. 108, 886, 1958.
- 164 - STEGLEHNER G.
De Hermaphroditicum Naturakunz. Barnegae et Lipsiae, 1817
- 165 - STER O.N., VANDERVORT W.J.
Testicular feminization in a male pseudohermaphrodite, report of a case
New Engl. J. Med. 254, 787, 1956.
- 166 - STEWART J.S.S.
Testicular feminization and colour-blindness
Lancet 2, 593, 1959
- 167 - STICKLAND A.L., FRENCH F.S.
Absence of response to dehydrotestosterone in the syndrome of testicular feminization.
Journ. Clin. End. Met. 29 Septembre 1969, pp.1284-1286.
- 168 - STOLE L.A.M., WIJCZ J.A.M., TJDINK G.A.J., SEHLEN J.C., KESSEL H.I.A.
Chromosomal and hormonal investigations in the testicular feminization syndrome
Acta Phys. Pharm. Neerl. 12, 92, 1963.
- 169 - SWYER G.I.M.
Male pseudohermaphroditism. A hitherto undescribed form.
Brit. Med. J., 2, 709, 1955.
- 170 - TAILLARD W., PRADER A.
Etude génétique du syndrome de féminisation testiculaire totale et partielle
J. Gen. Hum. 6, 13, 1957
- 171 - TAIT J.F.
The use of isotopic steroids for the measurement of production rates in vivo
J. Clin. End. 23, 1285, 1963.
- 172 - TAMM J.
Testosterone, comptes-rendus de la conférence de TREMSBUTTEL du 20 au 22 Avril 1967.
Ed. Thieme, Stuttgart
- 173 - TAYLOR H., BARTER R.M., JACOBSON C.B.
Testicules féminisants. In "neoplasme des gonades dysgénésiques"
Am. J. Obst. Gyn. 15 Nov. 1966, 96, n° 6, pp.816-823.
- 174 - THELLIER G., LETESSIER A., HENRION R.
Nouvelle observation de 2 testicules féminisants dans une même fratrie
Presse Méd. 71, 1173, 1963.

- 175 - TURNER C.D.
Endocrinologie générale
1969, p.390, Ed. Masson Paris.
- 176 - TRONCHETTI F., MARESCOTTI U., CARCINELLI A., MENCHINI G.F. (PISE)
La testostérone plasmatique et urinaire dans les hypogonadismes mâles
"actualités endocrinologiques".
1967, l'Expansion Ed. pp.88-96.
- 177 - UOZUMI T., NOZAKI R., MATSUMO K., SEKI I., FURUYAMA J.
Etudes endocrinologiques dans un cas de mosaïcisme (XO/XY/XXY)
présentant l'aspect clinique d'un syndrome de féminisation testiculaire.
Acta Endocrin. Copenhagen, 54, 2 Févr. 1967, p.193-207.
- 178 - VAGUE I., NICOMINO J., JAUFFRET P.
Le testicule féminisant. Sa situation nosographique
Gaz. Med. Fr. 73, 2003, 1966.
- 179 - VAN DE WIELLE R.L., MAC DONALD P.C., CURPIDE E., LIEBERMANS
Study on the secretion and interconversion of the androgens
Recent Prog. Horm. Res. 19, 275, 1963.
- 180 - VERHEULEN A., VERDONCK L., VAN DER STAETEN M., ORLEN
Capacity of testosterone. Binding globulin in human plasma and influence
of specific binding of testosterone on its metabolic clearance rate
Journ. Clin. End. Met. 29 Nov. 1969, p.1470-1480.
- 181 - VOLPE R. et All (Conen P.E. 160 Wellesby St Toronto)
Testicular feminization : study of two cases, one with seminoma
Canad. Med. Ass. J., 98 (march 2) 1968, pp. 348-445
- 182 - WACHSTEIN M., SCORZA A.
Male hermaphroditism. A type showing female habitus, absence of uterus and
male gonads, often associated with testicular adenoma. Report of a case and
review of literature.
Am. J. Clin. Path. 21, 10, 1951.
- 183 - WARD-MACQUAID J.N., LENNON G.G.
Inguinal hernias, absence of the uterus, and pseudohermaphroditism
Sing. Gynec. Obst. 90, 96, 1950.
- 184 - WEISER P.
Der pseudohermaphroditismus masculinus mit testikulärer Feminisierung
Med. Klin. 56, 137, 1961
- 185 - WILKINS L.
The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence
Springfield, Illinois, 1950 et 1957, (2è Edition) Charles C. Thomas Ed.

